

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 33,92 mg laktózy (jako monohydrát) viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety (průměr 6 mm, poloměr zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „2,5“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně.

- AKS

Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně by měli rovněž užívat denní dávku 75-100 mg ASA nebo denní dávku 75-100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu.

Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvažováním rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvajících déle než 24 měsíců jsou omezené (viz bod 5.1).

Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu (včetně revaskularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba.

- ICHS/PAD

Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75-100 mg ASA.

Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zvaženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení.

U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávným AKS (viz bod 4.1). Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHS/PAD (viz body 4.4 a 5.1).

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvojnásobuje, aby se nahradila vynechaná dávka.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušete podávání parenterálního antikoagulancia a začnete léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterálně podávaná antikoagulancia

První dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

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

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou 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).

Jaterní nedostatečnost

Xarelto je kontraindikováno 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 populace

Dávky bez úprav (viz body 4.4 a 5.2)

Riziko krvácení se zvyšuje se zvyšujícím se věkem (viz bod 4.4).

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz body 4.4 a 5.2)

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tablet přípravku Xarelto 2,5 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto 2,5 mg tablety dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Xarelto je pro perorální podání.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Rozdrcení tablet

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně.

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

4.3 Kontraindikace

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

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).

Souběžná léčba akutního koronárního syndromu (AKS) protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) (viz bod 4.4).

Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemorhagickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody (viz bod 4.4) nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce (viz bod 4.4).

Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů 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

U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.

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 Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem podávaným spolu s monoterapií nebo duální protidestičkovou léčbou častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Proto při použití přípravku Xarelto spolu s dvojkombinační léčbou antiagregancii u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvažovat zvýšené riziko krvácení oproti přínosům léčby v prevenci aterosklerotických příhod. Tyto pacienty je navíc 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 klinickém rozhodování, např. při předávkování nebo při urgentních chirurgických zákrocích (viz body 5.1 a 5.2).

Ledvinová nedostatečnost

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. Přípravek Xarelto musí být u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min užíván s opatrností. 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 koncentraci rivaroxabanu v plazmě, musí být přípravek Xarelto používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) 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 body 4.5 a 5.1).

Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení.

Jiné rizikové faktory krvácení

Rivaroxaban, podobně jako jiná antitrombotika, není doporučen u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

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

Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s akutním koronárním syndromem a ICHS/PAD:

- ve věku ≥ 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin. Pravidelně má být hodnocen individuální poměr přínos-riziko léčby.
- s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin.
- u pacientů s ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním. Data ze studie naznačují, že tito pacienti mohou mít menší prospěch z léčby rivaroxabanem (viz bod 5.1).

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k trombopropylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA)

Pacienti s AKS

Podávání přípravku Xarelto 2,5 mg je v léčbě akutního koronárního syndromu kontraindikováno u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) (viz bod 4.3). Pacientů s akutním koronárním syndromem a anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byl studován malý počet, omezené dostupné údaje o účinnosti však ukazují, že tito pacienti nemají z léčby prospěch.

Pacienti s ICHS/PAD

Pacienti s ICHS/PAD, kteří prodělali hemorhagický nebo lakunární typ cévní mozkové příhody, nebo ischemický nelakunární typ cévní mozkové příhody během minulého měsíce, nebyli hodnoceni (viz bod 4.3).

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 přípravku Xarelto 2,5 mg s ASA samotnou nebo s ASA plus klopidogrel nebo ticlopidin 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. Inhibitory agregace krevních destiček je třeba vysadit podle pokynů výrobce pro předepisování přípravku.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku.

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

Starší populace

Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení (viz body 5.1 a 5.2).

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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 dávce, 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 přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) budou pravděpodobně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce

s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 se sníženou funkcí ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} u pacientů s mírným renálním poškozením 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace trombocytů

Při současném podávání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo zjištěno klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Některé osoby však mohou mít silnější farmakodynamickou odezvu. Žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové.

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

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

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 podání 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.

Jiné současně podávané léky

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

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 přípravek Xarelto kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xarelto 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti léčení rivaroxabanem, a ve dvou pediatrikách studiích fáze II a jedné pediatriké studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 1.

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a 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

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto 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 jedné studii 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				
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			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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, hepatitis (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 svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
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
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 žilního tromboembolismu u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie 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)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně 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 projevit 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 přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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 bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice v případě supratherapeutické 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 by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto 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, a pokud je pro test použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiné reagenty by mohly přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej používat pro jiná antikoagulantia.

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 zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v běžné klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je to klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

AKS

Klinický program rivaroxabanu byl koncipován tak, aby byla prokázána účinnost rivaroxabanu při prevenci kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu (IM) nebo cévní mozkové příhody u pacientů s nedávným akutním koronárním syndromem –AKS (infarkt myokardu s elevací segmentu ST [STEMI], infarkt myokardu bez elevace segmentu ST [NSTEMI] nebo nestabilní angina pectoris [NSAP]). V pivotním dvojité zaslepeném klinickém hodnocení ATLAS ACS 2 TIMI 51 bylo 15 526 pacientů náhodně zařazeno v poměru 1:1:1 do jedné ze tří léčebných skupin: skupiny užívající rivaroxaban 2,5 mg perorálně dvakrát denně,

skupiny užívající rivaroxaban 5 mg perorálně dvakrát denně nebo do skupiny užívající placebo dvakrát denně spolu s ASA samotnou nebo s ASA plus thienopyridin (klopidogrel nebo tiklopidin). Pacienti s akutním koronárním syndromem ve věku do 55 let měli buď diabetes mellitus, nebo prodělali infarkt myokardu. Medián léčby byl 13 měsíců a celková doba trvání léčby byla téměř 3 roky. 93,2 % pacientů užívalo souběžně ASA plus thienopyridin a 6,8 % pouze ASA. Z pacientů, kteří užívali duální protidestičkovou léčbu, 98,8 % užívalo klopidogrel, 0,9 % užívalo tiklopidin a 0,3 % užívalo prasugrel. Pacienti obdrželi první dávku rivaroxabanu nejméně za 24 hodin a nejvýše za 7 dní (medián 4,7 dne) po přijetí do nemocnice, vždy však co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu (AKS), včetně revaskularizačních zákroků, a v době obvyklého ukončení parenterální antikoagulační léčby.

Oba dávkovací režimy, 2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně a 5 mg rivaroxabanu dvakrát denně, byly účinné při dalším snižování incidence kardiovaskulárních příhod na pozadí standardní protidestičkové léčby. V režimu s podáváním 2,5 mg dvakrát denně byla snížena mortalita a prokázalo se, že při nižším dávkování bylo riziko krvácení nižší; proto je dávka rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně souběžně podávaných s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin doporučována jako prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Ve srovnání s placebem rivaroxaban signifikantně snížil primární kompozitní cílový parametr kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Prospěch byl dán redukcí výskytu kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu a objevil se brzy s konstantním léčebným účinkem během celého sledovaného období (viz tabulka 4 a graf 1). Také první sekundární cílový parametr (úmrtí z jakékoli příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) byl signifikantně snížen. Další retrospektivní analýza prokázala nominální signifikantní snížení incidence trombózy stentu v porovnání s placebem (viz tabulka 4). Incidence hlavního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody dle TIMI nesouvisející s koronárním arteriálním bypassesem CABG) byla vyšší u pacientů léčených rivaroxabanem než u pacientů užívajících placebo (viz tabulka 6). Incidence pro komponenty fatální krvácivé příhody, hypotenze vyžadující léčbu intravenózními inotropními látkami a chirurgický zákrok kvůli probíhajícímu krvácení byly u rivaroxabanu a placeba srovnatelné.

V tabulce 5 jsou uvedeny výsledky účinnosti u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI). Bezpečnostní výsledky v této podskupině pacientů podstupujících PCI byly srovnatelné s celkovými bezpečnostními výsledky.

80 % studijní populace tvořili pacienti se zvýšenými biomarkery (troponin nebo CK-MB) a bez předchozí cerebrovaskulární příhody/transitorní ischemické ataky. Výsledky této skupiny byly také konsistentní s celkovými výsledky účinnosti a bezpečnosti.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populace studie	Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem ^{a)}	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5 114 n (%) Poměr rizik (HR) (95% CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=5 113 n (%)
Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Úmrtí z jakékoli příčiny, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulární úmrtí	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Úmrtí z jakékoli příčiny	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Infarkt myokardu	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Cévní mozková příhoda	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombóza stentu	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

* statisticky superiorní

** nominálně významné

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacientů podstupujících PCI

Populace studie	Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem podstupující PCI ^{a)}	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=3 114, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulární úmrtí	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Úmrtí z jakékoli příčiny	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Infarkt myokardu	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Cévní mozková příhoda	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombóza stentu	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

** nominálně významné

Tabulka 6: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ATLAS ACS 2 TIMI 51

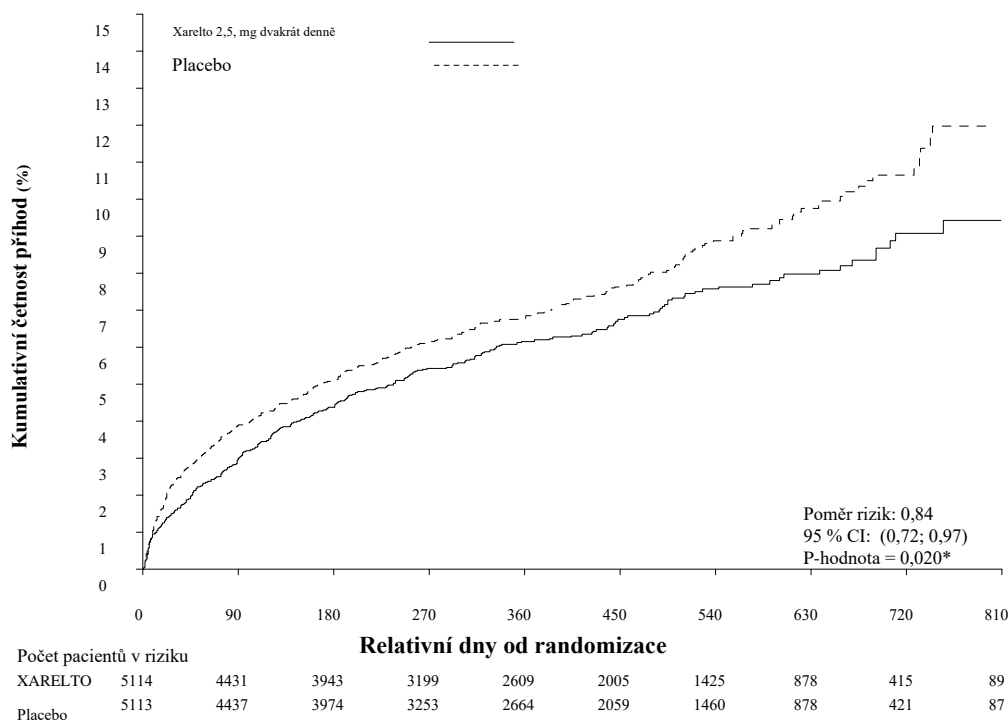
Populace studie	Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem ^{a)}	
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N=5,115, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)}	Placebo N=5,125 n (%)
Závažné TIMI krvácivé příhody nesouvisející s CABG	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Fatální krvácivé příhody	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatické intrakraniální krvácení	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotenze vyžadující léčbu intravenózními inotropními látkami	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurgický zákrok kvůli pokračujícímu krvácení	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfuze 4 nebo více krevních jednotek za 48 hodin	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

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

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

* statisticky významné

Obrázek 1: Doba do prvního výskytu primárního cílového parametru účinnosti (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda)



ICHS/PAD

Studie fáze III COMPASS (27 395 pacientů, 78,0 % mužů a 22,0 % žen) prokázala účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v prevenci kompozitu KV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS nebo symptomatickým PAD. Pacienti byli sledováni v mediánu 23 měsíců a maximálně 3,9 roku.

Pacienti bez kontinuální potřeby léčby inhibítorem protonové pumpy byly randomizováni k podávání pantoprazolu nebo placebo. Všichni pacienti byli následně randomizováni k podávání rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně/ASA 100 mg jednou denně, rivaroxabanu 5 mg dvakrát denně nebo ASA 100 mg jednou denně a jejich odpovídajícího placebo v poměru 1:1:1.

Pacienti s ICHS měli ICHS s postižením více cév a/nebo předchozí IM. U pacientů ve věku < 65 let byla vyžadována ateroskleróza alespoň dvou cévních povodí nebo alespoň dva další kardiovaskulární rizikové faktory.

U pacientů s PAD byly provedeny zákroky, jako např. bypass nebo perkutánní transluminální angioplastika nebo amputace končetiny nebo chodidla pro arteriální onemocnění nebo měli pacienti intermitentní klaudikaci s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny nebo předchozí revaskularizaci karotidy nebo asymptomatickou stenózu karotidy $\geq 50\%$.

Vylučující kritéria zahrnovala potřebu duální protidestičkové léčby nebo protidestičkové léčby jiné než ASA nebo perorální antikoagulační léčby, pacienty s vysokým rizikem krvácení, pacienty se srdečním selháním s ejekční frakcí < 30 % nebo třídy III nebo IV dle New York Heart Association, pacienty s jakýmkoli typem ischemického, nelakunárního typu cévní mozkové příhody během minulého 1 měsíce nebo s anamnézou hemoragického nebo lakunárního typu cévní mozkové příhody.

Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně byl ve srovnání s ASA 100 mg superiorní ve snížení primárního kompozitního cíle KV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody (viz tabulka 7 a obrázek 2).

U pacientů léčených rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně ve srovnání s pacienty, kteří dostávali ASA 100 mg (viz tabulka 8) došlo k významnému zvýšení příhod primárního bezpečnostního cíle (modifikované ISTH příhody závažného krvácení).

U primárního cíle účinnosti byl pozorovaný přínos rivaroxabanu Xarelto 2,5 mg dvakrát denně plus ASA 100 mg jednou denně ve srovnání s ASA 100 mg jednou denně s HR=0,89 (95% CI 0,7–1,1) u pacientů ve věku ≥ 75 let (incidence: 6,3 % vs 7,0 %) a s HR=0,70 (95 % CI 0,6–0,8) u pacientů ve věku < 75 let (3,6 % vs 5,0 %). U modifikovaného ISTH závažného krvácení bylo pozorováno zvýšení rizika s HR=2,12 (95% CI 1,5–3,0) u pacientů ve věku ≥ 75 let (5,2 % vs 2,5 %) a s HR=1,53 (95% CI 1,2–1,9) u pacientů ve věku < 75 let (2,6 % vs 1,7 %).

Přidání 40 mg pantoprazolu jednou denně k antitrombotické studijní medikaci u pacientů bez klinické potřeby inhibítora protonové pumpy neprokázalo žádný přínos v prevenci gastrointestinálních příhod v horní části (tj. kombinace krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, ulcerace v horní části gastrointestinálního traktu nebo obstrukce nebo perforace v horní části gastrointestinálního traktu); incidence gastrointestinálních příhod v horní části byla 0,39/100 pacientoroků ve skupině s pantoprazolem 40 mg jednou denně a 0,44/100 pacientoroků ve skupině s placebem jednou denně.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti studie fáze III COMPASS

Populace studie	Pacienti s ICHS/PAD ^{a)}					
	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 9 152			ASA 100 mg jednou denně N = 9 126		
	Pacienti s příhodami	KM %	Pacienti s příhodami	KM %	HR (95% CI)	p-hodnota ^{b)}
CMP, IM nebo KV úmrtí	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- CMP	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- KV úmrtí	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mortalita ze všech příčin	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akutní ischemie končetiny	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

* Snížení primárního parametru účinnosti bylo statisticky superiorní.

CI: interval spolehlivosti; KM %: Kaplan-Meierovy odhady kumulativní incidence (rizika) za 900 dnů; KV: kardiovaskulární; IM: infarkt myokardu

Tabulka 8: Bezpečnostní výsledky studie fáze III COMPASS

Populace studie	Pacienti s ICHS/PAD ^{a)}		
	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9 152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 n (kumul. riziko %)	Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ^{b)}
Modifikované ISTH závažné krvácení	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Příhoda fatálního krvácení	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Symptomatické krvácení do kritického orgánu (nefatální)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krvácení do operačního místa vyžadující reoperaci (nefatální, ne do kritického orgánu)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Krvácení vedoucí k hospitalizaci (nefatální, ne do kritického orgánu, nevyžadující reoperaci)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- S hospitalizací přes noc	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001

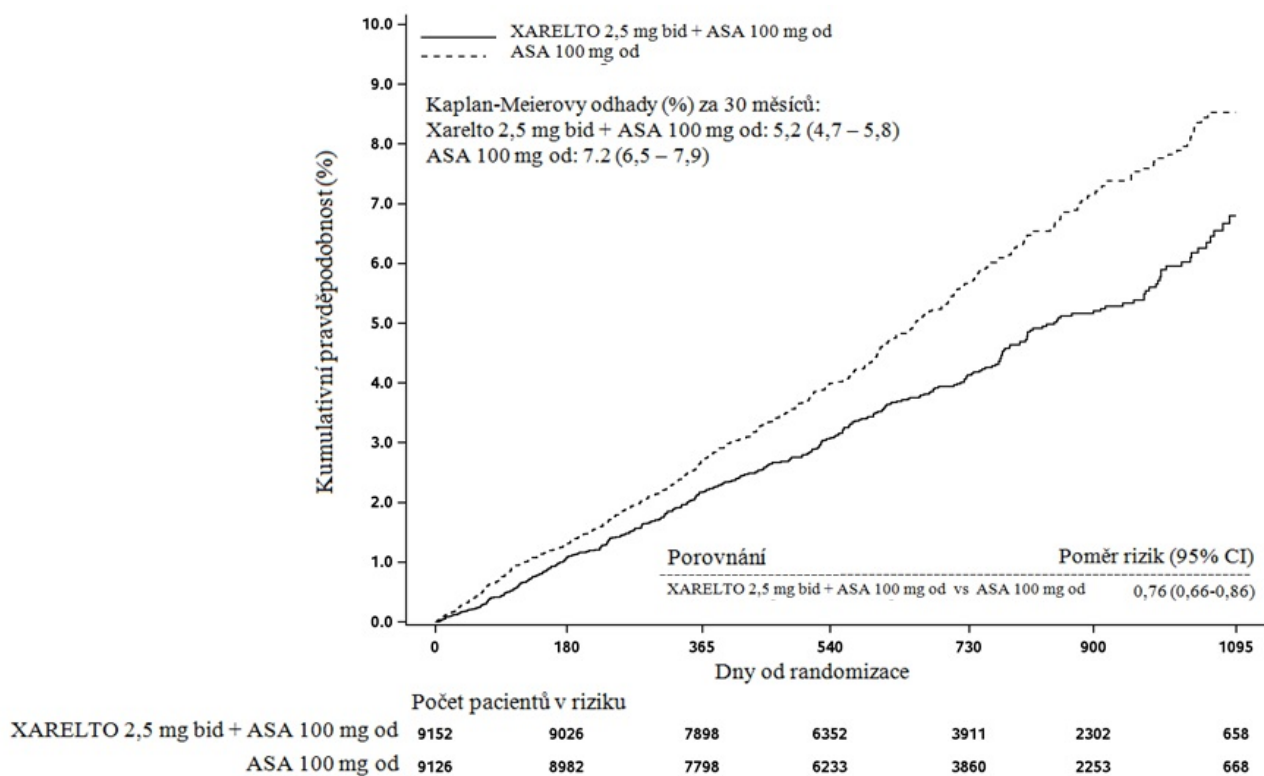
Populace studie	Pacienti s ICHS/PAD ^{a)}		
Dávkování	Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9 152 n (kumul. riziko %)	ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 n (kumul. riziko %)	Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ^{b)}
- Bez hospitalizace přes noc	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Závažné gastrointestinální krvácení	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Závažné intrakraniální krvácení	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

CI: interval spolehlivosti; kumul. riziko: kumulativní incidence (riziko) (Kaplan-Meierovy odhady) za 30 měsíců; ISTH: Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis);

Obrázek 2: Čas do prvního výskytu primárního parametru účinnosti (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, kardiovaskulární úmrtí) ve studii COMPASS



bid: dvakrát denně; od: jednou denně; CI: interval spolehlivosti

ICHS se srdečním selháním

Studie **COMMANDER HF** zahrnovala 5 022 pacientů se srdečním selháním a významnou ICHS po hospitalizaci z důvodu dekompenzovaného srdečního selhání. Pacienti byli randomizováni do jedné z dvou léčebných skupin: léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně (n=2 507) nebo odpovídajícím placebem (n=2 515). Celkový medián trvání studie byl 504 dnů. Pacienti museli mít symptomatické srdeční selhání po dobu nejméně 3 měsíců a ejekční frakci levé komory ≤ 40 % během jednoho roku před zařazením do studie.

Na počátku studie byl medián ejekční frakce 34 % (IQR: 28 %-38 %) a 53 % subjektů mělo srdeční selhání třídy NYHA III nebo IV.

Analýza primárního parametru účinnosti (tj. kompozit úmrtí ze všech příčin, infarktu myokardu, anebo CMP) neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a placebem s HR 0,94 (95% CI 0,84-1,05), $p=0,270$. U úmrtí ze všech příčin nebyl rozdíl v počtu příhod u pacientů léčených rivaroxabanem nebo placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 11,41 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 11,63 na 100 pacientoroků; HR 0,98; 95% CI 0,87-1,10; $p=0,743$). Četnost příhod infarktu myokardu u rivaroxabanu byl 2,08 na 100 pacientoroků a u placeba 2,52 na 100 pacientoroků (HR 0,83; 95% CI 0,63-1,08; $p=0,165$) a pro CMP u rivaroxabanu 1,08 na 100 pacientoroků a placeba 0,62 na 100 pacientoroků (HR 0,66; 95% CI 0,47-0,95; $p=0,023$). Hlavní bezpečnostní cíl (tj. kompozit fatálního krvácení nebo krvácení do kritického místa s potenciálem trvalého postižení) se vyskytl u 18 pacientů (0,7 %) na léčbě rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a u 23 pacientů (0,9 %) na placebo (HR 0,80; 95% CI 0,43-1,49; $p=0,484$). Ve skupině s rivaroxabanem bylo statisticky významné zvýšení ISTH závažného krvácení ve srovnání s placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 2,04 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 1,21 na 100 pacientoroků; HR 1,68; 95% CI 1,18-2,39; $p=0,003$).

Léčebné účinky u subpopulace pacientů s mírným a středně závažným srdečním selháním ve studii COMPASS byly podobné účinkům celé studované populace (viz bod ICHS/PAD).

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 2-4 hodiny po užití tablety. Bez ohledu na stav na lačno nebo po jídle je u dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80-100 %). Užívání při jídle neovlivňuje při dávce 2,5 mg a 10 mg AUC ani C_{max} rivaroxabanu. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tablety lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do dávky 15 mg jednou denně přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou v rozmezí od 30 % do 40 %.

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

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrčené tablety vmíchané do jablečného 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 %-95 %, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední, V_{ss} činí přibližně 50 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

Zvláštní populace

Pohlaví

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

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně 1,5x 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 není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s 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 pacientů. U pacientů trpících cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. O účinku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a vztah 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).

Ledvinová nedostatečnost

Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50-80 ml/min), 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 1,4, 1,5 resp. 1,6x. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 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. Rivaroxaban je u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min nutno používat s opatrností (viz bod 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně jako prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 h a asi 12 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 47 (13-123) a 9,2 (4,4-18) µg/l.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Po podání velkého rozmezí dávek (5-30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika cílovými parametry 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 studii fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku v indikacích AKS a ICHS/PAD.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samečů 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 ztráty, opožděná nebo progredující osifikace, hepatální mnohočetné světle zbarvené skvrny) a zvýšený výskyt malformací a také placentárních změn. V prenatálních a postnatálních experimentech u potkanů byla zjištěna snížená životaschopnost potomků, a to v dávkách toxických pro matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (2910)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Makrogol (3350)
Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou 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

Krabičky obsahující 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 nebo 196 potahovaných tablet v blistrech z PP/Al fólie.
Krabičky obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Multibalení obsahujících 10 balení po 10 x 1 tableť (100 potahovaných tablet) v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v blistrech z fólie PVC/PVDC/Al.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Drcení tablet

Tablety rivaroxabanu lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. 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. Po podání 2,5mg tablet není nutná bezprostřední aplikace enterální výživy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 26,51 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle červené, kulaté, bikonvexní tablety (průměr 6 mm, poloměr zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „10“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

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

Délka léčby závisí na individuálním riziku žilního tromboembolismu u pacienta, které je dáno typem operace.

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

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

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

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

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

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xarelto 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xarelto 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Den 1-21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

K usnadnění změny dávkování po 21. dnu léčby z 15 mg na 20 mg při léčbě HŽT/PE je registrované balení pro zahájení léčby přípravkem Xarelto pro první 4 týdny léčby.

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

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

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolií a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitamínu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě INR $\leq 2,5$.

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

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

Převod z přípravku Xarelto na parenterálně podávaná antikoagulancia

První dávku parenterálního antikoagulancia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

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

- Pro prevenci žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu není úprava dávky nutná u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) nebo střední renální nedostatečností (clearance kreatininu 30-49 ml/min) (viz bod 5.2).
- Pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie není nutná úprava doporučené dávky u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).
U pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností: Pacienti by měli 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.

Jaterní nedostatečnost

Xarelto je kontraindikováno 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 populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tablet přípravku Xarelto 10 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xarelto 10 mg tablety dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Xarelto je pro perorální podání.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Rozdrcení tablet

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně.

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

4.3 Kontraindikace

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

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 cirhotických pacientů 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 přípravky Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivé komplikace a anemie (viz bod 4.8). U pacientů, jimž je přípravek Xarelto podáván pro prevenci žilního tromboembolismu po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu lze sledování zajistit pravidelným klinickým vyšetřováním pacientů, pečlivým sledováním stavu drenáže operační rány a pravidelným měřením hemoglobinu.

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

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 klinickém rozhodování, např. při předávkování nebo při urgentních chirurgických zákrocích (viz body 5.1 a 5.2).

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto je proto 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 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30-49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně 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).

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

Jiné rizikové faktory krvácení

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

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

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprolaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (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.

Operace fraktury krčku kosti stehenní

Rivaroxaban nebyl hodnocen z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby v intervenčních klinických studiích u pacientů absolvujících operace pro frakturu krčku kosti stehenní.

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

Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 tromboprotekce.

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).

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

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

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu jiném než elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 10 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem.

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

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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 dávce, 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 přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, 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 klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který zřejmě silně inhibuje CYP3A4 a středně P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 mírnou insuficiencí 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace trombocytů

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

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

Klopidogrel (úvodní dávka 300 mg, poté udržovací dávka 75 mg) nevykazoval farmakokinetické interakce s rivaroxabanem (15 mg), ale u části populace pacientů došlo k relevantnímu nárůstu doby krvácení, který nekoreloval s agregací trombocytů, ani hladinami P-selektinu nebo receptoru GPIIb/IIIa. Postupovat opatrně je třeba, pokud jsou pacienti současně léčeni NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové) a inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4).

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.

Jiné současně podávané léky

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

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 přípravek Xarelto kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xarelto 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti léčení rivaroxabanem, a ve dvou pediatrikách studiích fáze II a jedné pediatriké studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Počet hodnocených pacientů, celková denní dávka a maximální délka léčby ve studiích fáze III u dospělých a pediatrikách 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 žilního tromboembolismu (VTE) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence 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 akutním koronárním syndromu (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

*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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**

* 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.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle orgánové klasifikace (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 jedné studii 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	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza				
Gastrointestinální poruchy				
Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, neusea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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, hepatitis (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 svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
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		Vaskulární pseudoaneurysma ^C		

A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů po plánované náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie 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)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně 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, krvácení v urogenitálním traktu 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, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. 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 prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.](#)

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) antagonistující 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 by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonistuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V

současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto 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, a pokud je pro test použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiné reagenty mohou přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej využívat pro jiné antikoagulanty. U pacientů absolvujících velkou ortopedickou operaci se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 13 až 25 s (výchozí hodnoty před operací byly 12 až 15 s).

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 zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně dávce; nedoporučuje se však tyto metody používat k hodnocení farmakodynamických účinků rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není třeba monitorovat parametry koagulace. Pokud však je klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit pomocí kalibrovaných kvantitativních testů anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

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

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

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 4) rivaroxaban významně snížil výskyt všech VTE (jakákoli venograficky zjištěná nebo symptomatická DVT, nefatální PE a smrt) a závažných typů VTE (proximální DVT, nefatální PE a smrt vinou VTE) tedy předem stanovených primárních a hlavních sekundárních cílů účinnosti. Kromě toho byl ve všech třech studiích výskyt symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí vinou VTE) u rivaroxabanem léčených pacientů oproti enoxaparinu nižší. Hlavní bezpečnostní cíl, závažné krvácení, vykazoval srovnatelnou četnost u pacientů léčených rivaroxabanem (10 mg) i enoxaparinem (40 mg).

Tabulka 4: Účinnost a bezpečnost – výsledky z klinických studií fáze III

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

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

Kromě fáze III RECORD programu byla provedena peregistrační neintervenci otevřená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů, kteří podstoupili rozsáhlou ortopedickou operaci kyčle nebo kolena, k porovnání rivaroxabanu a ostatní farmakologické tromboprolaxe (standardní péče) v reálné klinické praxi. Symptomatická hluboká žilní trombóza se vyskytla u 57 (0,6 %) pacientů ve skupině dostávající rivaroxaban (n=8 778) a u 88 (1,0 %) pacientů dostávajících standardní léčbu (n=8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); bezpečnostní populace). Závažné krvácení se vyskytlo u 35 (0,4 %) pacientů ze skupiny dostávající rivaroxaban a u 29 (0,3 %) pacientů dostávajících standardní léčbu (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Výsledky byly tedy v souladu s výsledky z pivotních randomizovaných studií.

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie
Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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 predefinovaná 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 hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3týdenní léčbě akutní hluboké žilní trombózy 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně 3 týdny. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou studiích Einstein 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 hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální plicní embolie nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 5) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitamínu K v primárním parametru účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); poměr rizik (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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($p=0,932$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

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 žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1 %)	0
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně
- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0001$ (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 6) 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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($p=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu 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 6: 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 žilní tromboembolismus*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0026$ (non-inferiorita k predefinovanému 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 7).

Tabulka 7: 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 žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

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

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

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 9) 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 9: 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 žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou 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 ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli 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.

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 2-4 hodiny po užití tablety. Bez ohledu na stav na lačno nebo po jídle je u dávky 2,5 mg a 10 mg rivaroxabanu ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80-100 %). Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg tablety lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle. Užívání při jídle neovlivňuje při 2,5mg a 10mg dávce AUC ani C_{max} rivaroxabanu. Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorpce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupnosti a míra absorpce se snižuje se zvyšující se dávkou. To se výrazněji projevuje ve stavu na lačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou v rozmezí od 30 % do 40 %, kromě dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

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

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného 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 % - 95 %, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední, V_{ss} činí přibližně 50 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně 1,5x 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 není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

Pacienti s cirhózou s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh A) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2x nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou pacientů se srovnatelným zdravotním stavem. U pacientů trpících cirhózou se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh B) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3x v porovnání se zdravými dobrovolníky. AUC nevázané látky stoupla 2,6x. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou ledvinovou nedostatečností. O účinku u pacientů s těžkým jaterním poškozením nejsou k dispozici žádné údaje. Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se střední jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se střední jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. 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).

Ledvinová nedostatečnost

Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50-80 ml/min), střední (clearance kreatininu 30-49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) ledvinovou nedostatečností byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4, 1,5 resp. 1,6x. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 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. Rivaroxaban je u pacientů s clearance kreatininu 15-29 ml/min nutno používat s opatrností (viz bod 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban jako prevenci žilního tromboembolismu (VTE) 10 mg jednou denně byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 h a asi 24 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 101 (7-273) a 14 (4-51) 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 reagensích. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledek analýz PK/PD ve studii fáze II a III byl v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny operací, následkem toho byl zjištěn rozdíl v počátečních hodnotách a v hodnotách zaznamenaných den po operaci.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku v indikaci primární prevence VTE.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (2910)

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Makrogol (3350)

Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou 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

Krabičky obsahující 5, 10, 14, 28, 30 nebo 98 potahovaných tablet v blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Multibalení obsahujících 10 balení po 10 x 1 tabletě (100 potahovaných tablet) v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 5, 10 nebo 30 potahovaných tablet v blistrech z fólie PVC/PVDC/Al.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Drcení tablet

Tablety rivaroxabanu lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Sondy je pak třeba vypláchnout vodou. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání 10mg tablet není nutná bezprostřední aplikace enterální výživy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Červené, kulaté, bikonvexní tablety (o průměru 6 mm, poloměru zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých

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

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

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

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

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

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

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xarelto 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xarelto 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Den 1-21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

K usnadnění změny dávkování po 21. dnu léčby z 15 mg na 20 mg při léčbě HŽT/PE je registrované balení pro zahájení léčby přípravkem Xarelto pro první 4 týdny léčby.

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

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

Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u dětí a dospívajících

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

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

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

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

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

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

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: antagonisty vitamínu K je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xarelto zahájit při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) $\leq 3,0$.
- Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy u pediatrických pacientů: antagonisty vitamínu K je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xarelto zahájit při hodnotě INR $\leq 2,5$.

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Pediatrickí pacienti:

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

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulantia, přerušte podávání parenterálního antikoagulantia a začněte léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulantia

Vysadte přípravek Xarelto a podejte první dávku parenterálního antikoagulantia v čase, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Dospělí

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Xarelto je proto u těchto pacientů nutno 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 závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností platí následující doporučení pro dávkování:

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2),
- pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté 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 mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

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

Jaterní nedostatečnost

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

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

U dospělých dávky bez úprav (viz bod 5.2)

U pediatrikých pacientů je dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující kardioverzi

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografii (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xarelto zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů usilovat o potvrzení, že pacient užíval Xarelto, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

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

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30-49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y₁₂ po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Dospělí

Přípravek Xarelto je určen pro perorální podání.

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

Rozdrcení tablet

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem. Rozdrcená tableta může být také podána gastrickou sondou (viz body 5.2 a 6.6).

Děti a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg až 50 kg

Přípravek Xarelto je určen k perorálnímu podání.

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

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

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

Rozdrcení tablet

U pacientů, kteří nemohou spolknout celou tabletu, je třeba použít přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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.), orálními antikoagulanty (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 antikoagulantů, u pacientů užívajících přípravek Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Ledvinová nedostatečnost

U dospělých pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto 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).

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

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory současně obou systémů

CYP3A4 a P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu v klinicky významném rozsahu (v průměru 2,6násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. U dětí podstupujících souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Postupujte opatrně, 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 použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

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

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprotekci u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů s srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U pacientů s cévní mozkovou příhodou/transzitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 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, a tuto skutečnost je třeba mít na paměti při zvažování naléhavosti diagnostických postupů.

Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností provedeno nejméně po době představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po poslední podání rivaroxabanu (viz bod 5.2).

Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru.

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

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

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 15 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to podle posouzení lékaře možné.

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

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

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému 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 přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně

a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (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 průměrné 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID / inhibitory agregace trombocytů

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

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

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

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

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

Konverze pacientů z antagonisty vitamínu K warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) vedla ke zvýšení protrombinového času/INR (Neoplastin)

více než aditivně (mohou být pozorovány jednotlivé hladiny INR až 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a potenciál endogenního trombinu byly aditivní.

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

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

Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou 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.

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se účastnili 53 103 pacienti, kteří byli léčeni rivaroxabanem, a ve dvou pediatrikách studiích fáze II a jedné pediatriké studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Počet hodnocených pacientů, celková denní dávka a maximální délka léčby ve studiích fáze III u dospělých a pediatrikách 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) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 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 akutním koronárním syndromu (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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle orgánové klasifikace (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů), trombocytopenie ^A			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závraťe, bolesti hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza				
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, neusea, 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, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození)		

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	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 žilního tromboembolismu u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let

C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáň nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji

pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris. V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Pediatriká populace

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

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

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí, odhadovaný pomocí modelu populační analýzy farmakokinetiky (popPK), je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla 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 reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban. Doporučení je též podloženo omezenými neklinickými údaji. Opakované podání rekombinantního faktoru VIIa je třeba zvážit a titrovat v závislosti na zlepšování krvácení. V případě závažného krvácení je třeba konzultovat odborníka na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný (viz bod 5.1).

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu.

U dospělých užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. U dětí užívajících rivaroxaban nejsou s použitím těchto látek žádné zkušenosti. Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. 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 závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

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).

Pediatrická populace

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

V porovnání s warfarinem dosáhl rivaroxaban non-inferiority co do primárního kompozitního cílového ukazatele cévní mozkové příhody a systémové embolizace nepostihující CNS. U populace “per protocol“ (dle protokolu) v období sledování „on treatment“ (po dobu léčby), se cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace vyskytla u 188 pacientů na rivaroxabanu (1,71 % za rok) a u 241 pacientů na warfarinu (2,16 % za rok) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; $P < 0,001$ pro non-inferioritu). Mezi všemi randomizovanými pacienty analyzovanými podle ITT se primární cílový parametr vyskytl u 269 pacientů na rivaroxabanu (2,12 % za rok) a u 306 pacientů na warfarinu (2,42 % za rok) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; $P < 0,001$ pro non-inferioritu; $P=0,117$ pro superioritu). Výsledky sekundárních cílových ukazatelů v pořadí, jak byly testovány v ITT analýze, jsou ukázány v tabulce 4.

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % doby (medián 58 %; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech ($P=0,74$ pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu byl poměr rizik (HR) rivaroxaban versus warfarin 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).

Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 5).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF

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

Tabulka 5: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF

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

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

* Nominálně významné

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, poregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících tromboembolické příhody a závažné krvácení u 6 785 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS₂ a HAS-BLED skóre bylo v obou případech 2,0 ve studii XANTUS v porovnání s průměrným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. Výskyt závažného krvácení činil 2,1 na 100 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 pacientoroků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1 504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty nebo předléčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovaných ke kardioverzi, srovnávající rivaroxaban s adjustovanou dávkou VKA (randomizovaných v poměru 2:1) v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly sledovány buď kardioverze s provedenou TEE (1-5 dní léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny léčby). Primární cíl účinnosti (všechny CMP, transitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) nastal u 5 (0,5 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientů léčených VKA (n=492; RR 0,5; CI 0,15-1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n= 988) a u 4 (0,8 %) pacientů léčených VKA (n=499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; safety populace). Tato analytická studie ukázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami s rivaroxabanem a VKA v případě kardioverze.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů s rivaroxabanem a jednoho režimu s VKA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1 pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze byli vyloučeni.

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

Primární bezpečnostní parametr, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; $p < 0,001$, a HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; $p < 0,001$). Sekundární parametr (kompozit kardiovaskulárních příhod: CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) pacientů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů s rivaroxabanem vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem s VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

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

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

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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 predefinovaná 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 hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3týdenní léčbě akutní hluboké žilní trombózy 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně 3 týdny. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou studiích Einstein 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 hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální plicní embolie nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie.

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

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

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 žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

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

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0001$ (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 7) 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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu 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 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein PE

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

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

- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0026$ (non-inferiorita k predefinovanému 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 8).

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

Populace studie	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

Predefinovaný 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 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně 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 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

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

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

Populace studie	Pokračování v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu u 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 žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou 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 ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli 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.

Pediatriká populace

Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u pediatrických pacientů

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

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

Indexový VTE byl klasifikován jako VTE související s centrálním žilním katétrem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 84/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až < 18 let non-CVC-VTE (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až < 12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až < 6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii < 2 roky pak CVC-VTE (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevykytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

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

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

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

Recidivující VTE se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 5 ze 165 pacientů. Kompozit významného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení byl hlášen u 10 z 329 (3%) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující VTE plus závažná krvácivá příhoda) byl ve skupině s rivaroxabanem hlášen u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím

přípravkem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů podstupujících léčbu rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami zpravidla podobná. Jakékoliv krvácení související s léčbou bylo hlášeno u 119 (36,2 %) dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 45 (27,8 %) dětí ve skupině se srovnávacím přípravkem.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

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

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

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

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

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

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným rozhodnutím o sledovaném cílovém parametru byl porovnáván rivaroxaban s warfarinem u pacientů s trombózou v anamnéze, kteří měli diagnostikovaný antifosfolipidový syndrom a vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivních ve všech 3 antifosfolipidových testech: na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla po zařazení 120 pacientů předčasně ukončena z důvodu

příliš vysokého výskytu příhod u pacientů zařazených do ramene s rivaroxabanem. Průměrná délka sledování byla 569 dní. Randomizováno bylo 59 pacientů k užívání rivaroxabanu 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 k užívání warfarinu (INR 2,0-3,0). K tromboembolickým příhodám došlo u 12 % pacientů randomizovaných k užívání rivaroxabanu (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných k užívání warfarinu nebyly hlášeny žádné příhody. K velkému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

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 rivaroxabanu 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 se má užívat s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg nalačno přibližně lineární. Po jídle byla u 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 tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expoziční dávce rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrcené tablety vmíchané do jablečného 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.

Pediatrická populace

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

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

Distribuce

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

Pediatrická populace

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

Biotransformace a eliminace

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

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

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

Pediatrická populace

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

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, 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) u dospělých měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

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

Rozdíly mezi etniky

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

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

Jaterní nedostatečnost

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

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a 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).

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

Ledvinová nedostatečnost

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 20 mg jednou denně k léčbě akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 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.

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

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

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

n.c. = nevypočteno (not calculated)

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

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 reagencích. 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

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, 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 samečů 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.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (2910)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Makrogol (3350)
Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou stabilní ve vodě a 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

Krabičky obsahující 10, 14, 28, 42 nebo 98 potahovaných tablet v blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Multibalení obsahující 10 balení po 10 x 1 tabletě (100 potahovaných tablet) v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v blistrech z PVC/PVDC/Al fólie.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rozdrcení tablet

Tablety rivaroxabanu lze rozdrtit a suspendovat v 50 ml vody a podávat nazogastrickou sondou nebo gastrickou vyživovací sondou poté, kdy bylo potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. 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. Po podání rozdrcené 15mg nebo 20mg tablety rivaroxabanu je nutné po dávce okamžitě aplikovat enterální výživu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých

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

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

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

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

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

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

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xarelto 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xarelto 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Den 1-21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

K usnadnění změny dávkování po 21. dnu léčby z 15 mg na 20 mg při léčbě HŽT/PE je registrované balení pro zahájení léčby přípravkem Xarelto po první 4 týdny léčby.

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

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

Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u dětí a dospívajících

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

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

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

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

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

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

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: antagonisty vitamínu K je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xarelto zahájit při hodnotě mezinárodního normalizovaného faktoru (INR) $\leq 3,0$.
- Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy u pediatrických pacientů: antagonisty vitamínu K je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xarelto zahájit při hodnotě INR $\leq 2,5$.

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Pediatrickí pacienti:

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

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulantia, přerušte podávání parenterálního antikoagulantia a začněte léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulantia

Vysaďte přípravek Xarelto a podejte první dávku parenterálního antikoagulantia v čase, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Dospělí

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

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

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučené dávkování 15 mg jednou denně (viz bod 5.2),
- pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté 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 mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Jaterní nedostatečnost

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

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

U dospělých dávky bez úprav (viz bod 5.2)

U pediatrických pacientů je je dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující kardioverzi

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografii (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xarelto zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů usilovat o potvrzení, že pacient užíval Xarelto, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

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

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30-49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Dospělí

Přípravek Xarelto je určen pro perorální podání.

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

Rozdrcení tablet

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

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

Děti a dospívající s tělesnou hmotností více než 50 kg

Přípravek Xarelto je určen k perorálnímu podání.

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

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

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

Rozdrcení tablet

U pacientů, kteří nemohou spolknout celou tabletu, je třeba použít přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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.), orálními antikoagulancií (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 Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Ledvinová nedostatečnost

U dospělých pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Xarelto 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).

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

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Postupujte opatrně, 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 použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

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

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprotekci u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U pacientů s cévní mozkovou příhodou/ tranzitorní ischemickou atakou (TIA) v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefracionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 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, a tuto skutečnost je třeba mít na paměti při zvažování naléhavosti diagnostických postupů.

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

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

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

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 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 přípravkem Xarelto má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému 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 přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo

inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (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 průměrné 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID / inhibitory agregace trombocytů

Při současném podávání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo zjištěno klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Některé osoby však mohou mít silnější farmakodynamickou odezvu. Žádné klinicky významné farmakokinetické ani farmakodynamické interakce nebyly zjištěny při současném podání rivaroxabanu s 500 mg kyseliny acetylsalicylové.

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

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

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

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

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Současné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu střední hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku. Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou 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.

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se zúčastnili 53 103 pacienti, kteří byli léčeni rivaroxabanem, a ve dvou pediatrikách studiích fáze II a jedné pediatriké studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 1.

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) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 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 do 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 akutním koronárním syndromu (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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku do 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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle orgánové klasifikace (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů), trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolesti hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, Hemoptýza				
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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, hepatitis (včetně hepatocelulárních o poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	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 pseudoaneurysm a ^C		

- A: pozorováno u prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
- B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let
- C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)
- * Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Pediatrická populace

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec

„Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se u dospělých očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších, u dětí však nejsou ve vztahu k vyšším než terapeutickým dávkám k dispozici žádné údaje.

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

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí, odhadovaný pomocí modelu populační analýzy farmakokinetiky (popPK), je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla 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, krevními deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

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

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu.

U dospělých užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. U dětí užívajících rivaroxaban nejsou s použitím těchto látek žádné zkušenosti. Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15

do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. 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 závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

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 zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně 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).

Pediatrická populace

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

V porovnání s warfarinem dosáhl rivaroxaban non-inferiority co do primárního kompozitního cílového ukazatele cévní mozkové příhody a systémové embolizace nepostihující CNS. U populace „per protocol“ (dle protokolu) v období sledování „on treatment“ (po dobu léčby), se cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace vyskytla u 188 pacientů na rivaroxabanu (1,71 % za rok) a u 241 pacientů na warfarinu (2,16 % za rok) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; $P < 0,001$ pro non-inferioritu). Mezi všemi randomizovanými pacienty analyzovanými podle ITT se primární cílový parametr vyskytl u 269 pacientů na rivaroxabanu (2,12 % za rok) a u 306 pacientů na warfarinu (2,42 % za rok) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; $P < 0,001$ pro non-inferioritu; $P=0,117$ pro superioritu). Výsledky sekundárních cílových ukazatelů v pořadí, jak byly testovány v ITT analýze, jsou ukázány v tabulce 4.

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % doby (medián 58 %; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč

úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech (P=0,74 pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu byl poměr rizik (HR) rivaroxaban versus warfarin 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).

Četnost incidence pro hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné a klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) byla pro obě léčebné skupiny podobná (viz tabulka 5).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie fáze III ROCKET AF

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

Tabulka 5: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF

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

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

* Nominálně významné

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, peregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících tromboembolické příhody a závažné krvácení u 6 785 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS₂ a HAS-BLED skóre bylo v obou případech 2,0 ve studii XANTUS v porovnání s průměrným CHADS₂ a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. Výskyt závažného krvácení činil 2,1 na 100 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno v 0,2 případech na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení v 0,4 případech na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 pacientoroků. Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1 504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty nebo předléčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovaných ke kardioverzi, srovnávající rivaroxaban s adjustovanou dávkou VKA (randomizovaných v poměru 2:1) v prevenci kardiovaskulárních příhod. Byly sledovány buď kardioverze s provedenou TEE (1-5 dní léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny léčby). Primární cíl účinnosti (všechny CMP, transitorní ischemická ataka, systémová embolie mimo CNS, infarkt myokardu (IM) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) nastal u 5 (0,5 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=978) a u 5 (1,0 %) pacientů léčených VKA (n=492; RR 0,5; CI 0,15-1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní ukazatel (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) pacientů léčených rivaroxabanem (n=988) a u 4 (0,8 %) pacientů léčených VKA (n=499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; safety populace). Tato analytická studie ukázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami s rivaroxabanem a VKA v případě kardioverze.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů s rivaroxabanem a jednoho režimu s VKA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1: 1 pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze byli vyloučeni.

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

Primární bezpečnostní parametr, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytly u 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) a 167 (24,0 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; $p < 0,001$, a HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; $p < 0,001$). Sekundární parametr (kompozit kardiovaskulárních příhod: CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) pacientů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů s rivaroxabanem vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem s VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

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

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

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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 predefinovaná 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 hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli symptomatickou plicní embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3týdenní léčbě akutní hluboké žilní trombózy 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně 3 týdny. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou studiích Einstein 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 hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální plicní embolie nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie.

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

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

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 žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

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

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0001$ (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 7) 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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu 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 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein PE

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

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

- b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K
- * $p < 0,0026$ (non-inferiorita k predefinovanému 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 8).

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

Populace studie	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

Predefinovaný 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 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně 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 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

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

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

Populace studie	Pokračování v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu u 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 žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou 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 ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli 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.

Pediatriká populace

Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u pediatrických pacientů

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

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

Indexový VTE byl klasifikován jako VTE související s centrálním žilním katétrem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 84/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až < 18 let non-CVC-VTE (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až < 12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až < 6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii < 2 roky pak CVC-VTE (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevyskytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

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

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

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

Recidivující VTE se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 5 ze 165 pacientů. Kompozit významného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení byl hlášen u 10 z 329 (3 %) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující VTE plus závažná

krvácivá příhoda) byl ve skupině s rivaroxabanem hlášen u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů podstupujících léčbu rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami zpravidla podobná. Jakékoliv krvácení související s léčbou bylo hlášeno u 119 (36,2 %) dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 45 (27,8 %) dětí ve skupině se srovnávacím přípravkem.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

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

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

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban n = 329*	Srovnávací přípravek n = 162
Kompozit: Závažné krvácení + klinicky významné méně závažné krvácení (primární výsledek bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95% CI 0,5 %-5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95% CI 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95% CI 0,2 %-4,3 %)
Jakékoliv krvácení související s léčbou	119 (36.2 %)	45 (27.8 %)

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

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným rozhodnutím o sledovaném cílovém parametru byl porovnáván rivaroxaban s warfarinem u pacientů s trombózou v anamnéze, kteří měli diagnostikovaný antifosfolipidový syndrom a vysoké riziko tromboembolických příhod (pozitivních ve všech 3 antifosfolipidových testech: na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a

protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla po zařazení 120 pacientů předčasně ukončena z důvodu příliš vysokého výskytu příhod u pacientů zařazených do ramene s rivaroxabanem. Průměrná délka sledování byla 569 dní. Randomizováno bylo 59 pacientů k užívání rivaroxabanu 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 k užívání warfarinu (INR 2,0–3,0). K tromboembolickým příhodám došlo u 12 % pacientů randomizovaných k užívání rivaroxabanu (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných k užívání warfarinu nebyly hlášeny žádné příhody. K velkému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

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 rivaroxabanu 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 se má užívat s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg nalačno přibližně lineární. Po jídle byla u 10 mg, 15 mg a 20 mg 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 tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expoziční dávce rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrčené tablety vmíchané do jablečného 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.

Pediatrická populace

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

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

Distribuce

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

Pediatrická populace

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

Biotransformace a eliminace

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

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a 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.

Pediatrická populace

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

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

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

Různé váhové kategorie

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

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

Rozdíly mezi etniky

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

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

Jaterní nedostatečnost

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

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a 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).

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

Ledvinová nedostatečnost

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 20 mg jednou denně k léčbě akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) byl geometrický průměr koncentrace (90% interval předpovědi) 2-4 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.

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

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

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

n.c. = nevypočteno (not calculated)

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

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 reagencích. 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

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, 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 samečů 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.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (2910)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Makrogol (3350)
Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou stabilní ve vodě a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 10, 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet v blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Multibalení obsahující 10 balení po 10 x 1 tabletě (100 potahovaných tablet) v perforovaných jednodávkových blistrech z PP/Al fólie.

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v blistrech z PVC/PVDC/Al fólie.

HDPE lahvičky se šroubovacím PP uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rozdrcení tablet

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

Balení pro zahájení léčby

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety

Xarelto 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 15mg potahovaná tableta obsahuje 24,13 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Jedna 20mg potahovaná tableta obsahuje 21,76 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

15mg potahovaná tableta: červené, kulaté, bikonvexní tablety (o průměru 6 mm, poloměru zakřivení 9 mm) označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním přípravku Xarelto 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Xarelto 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Den 1-21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Den 22 a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie	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 přípravku Xarelto.

Pro pacienty se středně závažnou nebo závažnou ledvinovou nedostatečností, u kterých bylo rozhodnuto, že budou od 22. dne užívat 15 mg jednou denně, jsou dostupná balení přípravku obsahující pouze 15mg potahované tablety (viz pokyny pro dávkování v bodu „Speciální populace“ 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), měl by pacient užít přípravek Xarelto co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg přípravku Xarelto denně. V tomto případě mohou být užity dvě 15mg tablety najednou. Pacient by měl pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den podle doporučení.

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

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitamínu K vysazeny a léčba přípravkem Xarelto by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) $\leq 2,5$.

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začnete léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulancia

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Omezené klinické údaje u nemocných s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 15-29 ml/min) signalizují, že u této populace pacientů jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Xarelto je proto u těchto pacientů nutno 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 závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15-29 ml/min) renální nedostatečností platí následující doporučení pro dávkování:

- Pro léčbu hluboké žilní trombózy, léčbu plicní embolie a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů. Poté 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 mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 50-80 ml/min) (viz bod 5.2).

Jaterní nedostatečnost

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Xarelto 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

Xarelto je pro perorální podání.

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

Rozdrcení tablet

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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.), orálními antikoagulanty (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 antikoagulantů, u pacientů užívajících přípravky Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

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

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

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

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

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku

krvácení. Xarelto 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). Xarelto musí být používáno 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 přípravku Xarelto se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory 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).

Postupujte opatrně, 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 použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

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

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprolaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatéetrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto 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 plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefracionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 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 by mělo 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, měl by být přípravek Xarelto 15 mg / Xarelto 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 přípravkem Xarelto má být znovu zahájena po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Xarelto 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 dávce, 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 přípravku Xarelto 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 obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

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

(500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (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 průměrné 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID / inhibitory agregace trombocytů

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

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

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

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

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

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

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

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

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se zúčastnili 53 103 pacienti, kteří byli léčeni rivaroxabanem, a ve dvou pediatrických studiích fáze II a jedné pediatrické studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 1.

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) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 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 do 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 akutním koronárním syndromu AKS	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel 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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

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 VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku do 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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 3 níže podle orgánové klasifikace (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů), trombocytopenie			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolesti hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza				
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, 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, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození)		

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	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 žilního tromboembolismu u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let

C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)

* Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáň nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou

různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je shledáno 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou, a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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 by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. 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 závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

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 dávce; 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 hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v úvodní a pokračující léčbě akutní hluboké žilní trombózy a plicní embolie 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 predefinovaná 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 hlubokou žilní trombózou v léčbě hluboké žilní trombózy a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (pacienti, kteří měli

symptomatickou plicní embolií, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3týdenní léčbě akutní hluboké žilní trombózy 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní léčbě akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně 3 týdny. Poté následovalo podávání dávky 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

V obou studiích Einstein 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 hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií v prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Trvání léčby bylo dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří dokončili 6 až 12 měsíců léčby pro žilní tromboembolismus v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím. 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 žilní tromboembolismus definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy nebo fatální či nefatální plicní embolie. Sekundární parametr účinnosti byl definovaný jako kompozit recidivující hluboké žilní trombózy, nefatální plicní embolie a mortality ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo hodnoceno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií, kteří dokončili 6-12 měsíců antikoagulační léčby, v prevenci fatální plicní embolie nebo nefatální symptomatické recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. 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 žilní tromboembolismus 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); poměr rizik (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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,932$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein DVT (hluboká žilní trombóza)

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 žilní tromboembolismus*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (0,1 %)	0
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0001$ (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 tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu 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 žilní tromboembolismus*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0026$ (non-inferiorita k predefinovanému 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	8281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie a hluboká žilní trombóza	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

* $p < 0,0001$ (non-inferiorita k predefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661-1,186)

Predefinovaný 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	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban^{a)} 6 nebo 12 měsíců N = 602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N = 594
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

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 žilní tromboembolismus	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující plicní embolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální plicní embolie/ úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace nepostihující CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné méně závažné krvácení	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou 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 ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli 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.

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 Xarelto 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 rivaroxabanu 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 se má užívat s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg nalačno přibližně lineární. Po jídle byla u 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 tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo 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 jablečného 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 % - 95 %, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední, V_{ss} činí přibližně 50 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislymi. 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

Pohlaví

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

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší, s průměrnou hodnotou AUC přibližně 1,5x 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 není dávky nutná.

Rozdíly mezi etniky

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

Jaterní nedostatečnost

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

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. 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).

Ledvinová nedostatečnost

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

zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, střední a těžkou ledvinovou nedostatečností byla celková inhibice faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5, 1,9 resp. 2,0x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3, 2,2 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 hluboké žilní trombózy (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 Xarelto 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

Jádro tablety:

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

Potah tablety:

Makrogol (3350)
Hypromelóza (2910)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou stabilní ve vodě a 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

Balení pro zahájení léčby pro první 4 týdny léčby:

Blistry z PP/Al fólie v pouzdru obsahujícím 49 potahovaných tablet:

42 potahovaných tablet 15 mg a 7 potahovaných tablet 20 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rozdrcení tablet

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram granulí obsahuje rivaroxabanum 19,7 mg.

Jedna lahvička obsahuje rivaroxabanum 51,7 mg nebo rivaroxabanum 103,4 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml perorální suspenze rivaroxabanum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml rekonstituované perorální suspenze obsahuje 1,8 mg natrium-benzoátu (E 211), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi

Bílé granule

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců, kojenců a batolat, dětí a dospívajících ve věku do méně než 18 let po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání se stanovuje na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Xarelto u pediatrických pacientů zahrnujících donošené novorozence (po minimálně 10 dnech perorálního podávání výživy a o hmotnosti nejméně 2,6 kg) až děti ve věku méně než 18 let

Tělesná hmotnost [kg]		Režim Dávka rivaroxabanu			Celková denní dávka	Vhodná modrá stříkačka
		(1 mg rivaroxabanu odpovídá 1 ml suspenze)				
Min.	Max.	Jednou denně	Dvakrát denně	Tříkrát denně		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml nebo 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Tělesnou hmotnost dítěte je třeba sledovat a dávku pravidelně přehodnocovat, zejména u dětí s hmotností nižší než 12 kg. Účelem je udržení výše terapeutické dávky. Úprava dávky by měla být provedena pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Frekvence dávkování:

- *U režimu jednou denně*
Dávky je třeba užívat v intervalu přibližně 24 hodin.
- *U režimu dvakrát denně*
Dávky je třeba užívat v intervalu přibližně 12 hodin.
- *U režimu tříkrát denně*
Dávky je třeba užívat v intervalu přibližně 8 hodin.

U pacientů s tělesnou hmotností alespoň 2,6 kg a méně než 30 kg je třeba používat výhradně perorální suspenzi. Tablety přípravku Xarelto se nemají dělit nebo se nemají používat tablety přípravku Xarelto s nižší dávkou s cílem podat dávky dětem s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Pacientům s tělesnou hmotností alespoň 30 kg lze podávat přípravek Xarelto perorální suspenzi nebo tablety 15 mg nebo 20 mg jednou denně.

Přípravek Xarelto perorální suspenze se dodává buď s 1ml nebo 5ml a 10ml modrou stříkačkou (stříkačka pro perorální podání dávky) s příslušným adaptérem. Aby se zajistilo přesné dávkování, doporučuje se používat modré stříkačky následovně (viz tabulka 1):

- u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 4 kg se musí používat 1ml modrá stříkačka (s dílky na stupnici v rozsahu 0,1 ml),
- u pacientů s tělesnou hmotností od 4 kg do méně než 30 kg lze používat 5ml modrou stříkačku (s dílky na stupnici v rozsahu 0,2 ml),
- u pacientů s tělesnou hmotností 12 kg nebo více je doporučeno použití pouze 10ml modré stříkačky (s dílky na stupnici v rozsahu 0,5 ml).

U pacientů s tělesnou hmotností od 12 kg do méně než 30 kg lze použít buď 5ml nebo 10ml modrou stříkačku pro perorální podání dávky.

Je doporučeno, aby zdravotnický pracovník poučil pacienta nebo opatrovatele o tom, kterou modrou stříkačku použít pro zabezpečení podání správného objemu.

Brožurka s návodem k použití se dodává s léčivým přípravkem.

Zahájení léčby

- *Pediatrickí pacienti zahrnující donošené novorozence až děti ve věku do méně než 6 měsíců*
Léčba pediatrických pacientů, zahrnujících donošené novorozence až děti ve věku do méně než 6 měsíců, kteří při narození prošli alespoň 37 týdnů gestace, váží alespoň 2,6 kg a minimálně 10 dní

jim byla podávána perorální výživa, se má zahájit po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby (viz body 4.4 a 5.1). Dávky přípravku Xarelto perorální suspenze se stanovují na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 1).

- *Pediatričtí pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let*
Léčba pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let se má zahájit po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1). Dávky přípravku Xarelto se stanovují na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 1).

Délka léčby

- *Všechny děti s výjimkou dětí s trombózou související s katétrem ve věku méně než 2 roky*
Léčba má trvat nejméně 3 měsíce. Pokud je to klinicky nezbytné, lze léčbu prodloužit až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, jež by hovořily ve prospěch snížení dávky po šesti měsících léčby. Po 3 měsících je třeba na individuální bázi vyhodnotit poměr přínos/riziko pokračování léčby a vzít přitom v úvahu riziko recidivující trombózy a riziko potenciálního krvácení.
- *Děti s trombózou související s katétrem ve věku méně než 2 roky*
Léčba má trvat nejméně 1 měsíc. Pokud je to klinicky nezbytné, lze léčbu prodloužit až na 3 měsíce. Po 1 měsíci je třeba na individuální bázi vyhodnotit poměr přínos/riziko pokračování léčby a vzít přitom v úvahu riziko recidivující trombózy a riziko potenciálního krvácení.

Vynechání dávky

- *Režim jednou denně*
Pokud se dávka užívá jednou denně, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve po tomto zjištění, avšak pouze v tentýž den. Není-li to možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat následující plánovanou dávkou. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.
- *Režim dvakrát denně*
Pokud se dávka užívá dvakrát denně, je třeba vynechanou ranní dávku užít okamžitě po tomto zjištění, a to i současně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze tentýž večer, pacient nemá užít dvě dávky následujícího rána.
- *Režim třikrát denně*
Pokud se dávka užívá třikrát denně, je třeba se k režimu užívání třikrát denně s přibližně 8hodinovými intervaly jednoduše vrátit při následující plánované dávce, aniž by pacient nahrazoval vynechanou dávku.

Následující den má dítě pokračovat v pravidelném režimu užívání jednou, dvakrát nebo třikrát denně.

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xarelto

U pacientů, kteří v současné době užívají parenterální antikoagulancia, začněte léčbu přípravkem Xarelto v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulární hepariny) nebo v čase vysazení kontinuálně podávaného parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulancia

Vysaďte přípravek Xarelto a podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v čase, kdy měla být užita další dávka přípravku Xarelto.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto

Antagonisty vitamínu K je třeba vysadit a léčbu přípravkem Xarelto zahájit, jakmile hodnota mezinárodního normalizovaného poměru (INR) dosáhne $\leq 2,5$.

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

Převod z přípravku Xarelto na antagonisty vitamínu K (VKA)

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

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

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

- Děti ve věku 1 roku nebo starší s mírnou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace 50- 80 ml/min/1,73 m²): úprava dávky není nutná na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrické populace (viz bod 5.2).
- Děti ve věku 1 roku nebo starší se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²): podávání přípravku Xarelto se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4).
- Děti ve věku do 1 roku: renální funkce je třeba vyhodnotit pouze stanovením hladiny sérového kreatininu. Přípravek Xarelto se nedoporučuje u dětí do 1 roku s výsledky vyšetření hladiny kreatininu v séru nad 97,5. percentilem (viz tabulka 2), protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4).

Tabulka 2: Referenční hodnoty sérového kreatininu dětí ve věku do 1 roku (Boer et al, 2010)

Věk	97,5. percentil kreatininu (μmol/l)	97,5. percentil kreatininu (mg/dl)
Den 1	81	0,92
Den 2	69	0,78
Den 3	62	0,70
Den 4	58	0,66
Den 5	55	0,62
Den 6	53	0,60
Den 7	51	0,58
Týden 2	46	0,52
Týden 3	41	0,46
Týden 4	37	0,42
Měsíc 2	33	0,37
Měsíc 3	30	0,34
Měsíc 4-6	30	0,34
Měsíc 7-9	30	0,34
Měsíc 10-12	32	0,36

Jaterní nedostatečnost

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

Přípravek Xarelto 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).

Tělesná hmotnost

U dětí je dávka určena na základě tělesné hmotnosti (viz část Dávkování, uvedená výše).

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto u dětí ve věku od 0 do ≤ 18 let nebyla v indikacích jiných, než je léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE, stanovena. Pro jiné indikace nejsou k dispozici žádné údaje. Z toho důvodu se přípravek Xarelto nedoporučuje k použití u dětí ve věku méně než 18 let v jiné indikaci, než je léčba VTE a prevence recidivy VTE.

Způsob podání

Přípravek Xarelto je určen pro perorální podání.

Perorální suspenze se má užívat při podávání výživy nebo s jídlem (viz bod 5.2).

Podrobnosti o přípravě a podávání perorální suspenze jsou uvedeny v bodě 6.6.

Perorální suspenze může být podána nazogastričnou nebo gastričnou vyživovací sondou (viz body 5.2 a 6.6).

Po každé dávce je třeba okamžitě vypít jednu typickou dávku tekutiny. Uvedená typická dávka může zahrnovat i objem tekutin podaných v rámci výživy.

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

Jsou-li předepsány dávky 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu a perorální suspenze není okamžitě k dispozici, je možné podat uvedené dávky rozdrcením 15mg nebo 20mg tablety a jejím smísením s vodou nebo jablečným pyré, a to bezprostředně před použitím a perorálním podáním (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku 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.), orálními antikoagulanciemi (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.

U níže uvedených populací pacientů nelze výši dávek rivaroxabanu spolehlivě stanovit; výše dávek nebyla zkoumána. Rivaroxaban se tedy nedoporučuje u dětí ve věku méně než 6 měsíců:

- které měly při narození gestační věk nižší než 37 týdnů,
- které mají tělesnou hmotnost nižší než 2,6 kg nebo
- u nichž trvalo podávání perorální výživy méně než 10 dní.

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Xarelto mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení včetně abnormálního vaginálního nebo silnějšího menstruačního krvácení) a anémie. Proto, kromě adekvátního klinického sledování, pokud je sledováno 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).

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

Ledvinová nedostatečnost

Přípravek Xarelto se nedoporučuje u dětí se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ve věku 1 roku nebo starších, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Přípravek Xarelto se nedoporučuje u dětí do 1 roku s výsledky vyšetření hladiny kreatininu v séru nad 97,5. percentilem, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

U dětí podstupujících souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

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

Postupujte opatrně, pokud jsou pacienti současně léčení 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 použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například:

- vrozené nebo získané krvácivé poruchy
- léčbou neupravená arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé střevní onemocnění, esofagitida, gastritida a gastroesofageální refluxní choroba)

- cévní retinopatie
- bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

Pacienti s chlopními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k trombopropylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že tento léčivý přípravek poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto 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 plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

Spinální / epidurální anestezie nebo lumbální 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 trombopropylaxe. S použitím rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo lumbální 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, a tuto skutečnost je třeba mít na paměti při zvažování naléhavosti diagnostických postupů.

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

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

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

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

Léčba přípravkem Xarelto 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).

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi obsahuje 1,8 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml perorální suspenze. Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku). Nárůst bilirubinémie jako následek jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozeneckou žloutenku, což může vést k rozvoji kernikteru (ukládání nekonjugovaného bilirubinu do mozkové tkáně).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému 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 přípravku Xarelto 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 obou systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst C_{max} . Interakce s klaritromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů (Pacienti s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Erythromycin (500 mg třikrát denně), který 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 mírnou renální insuficiencí vedlo podávání erythromycinu (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 průměrné 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 by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici.

Antikoagulační přípravky

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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID / inhibitory agregace trombocytů

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

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

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

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

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

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

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

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

Současné použití rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou 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.

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xarelto má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. 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, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena u dospělých ve třinácti studiích fáze III, kterých se zúčastnili 53 103 pacienti, kteří byli léčeni rivaroxabanem, a ve dvou pediatrikách studiích fáze II a jedné pediatriké studii fáze III, kterých se účastnilo 412 pacientů. Údaje o studiích fáze III jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: 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) a plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	Den 1-21: 30 mg Den 22 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 do 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 akutním koronárním syndromu (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

*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

Nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky u pacientů, kteří dostávali rivaroxaban, bylo krvácení (tabulka 4) (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 4: 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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence jejich recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí ve věku do 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**

* 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.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u přípravku Xarelto podávaného dospělým a pediatrickým pacientům je shrnutý v tabulce 5 níže podle orgánové klasifikace (v MedDRA) a podle frekvence výskytu.

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 5: 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 jedné studii fáze III

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolesti hlavy	Cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenze, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, Hemoptýza				
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpa, průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení transamináz	Porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení), cholestáza, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	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 žilního tromboembolismu u dospělých pacientů, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu
- B: pozorováno u léčby hluboké žilní trombózy, plicní embolie a u prevence jejich recidivy jako velmi časté u žen do 55 let
- C: pozorováno méně často u prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (po perkutánní koronární intervenci)
- * Byl použit předem specifikovaný selektivní přístup pro sběr nežádoucích příhod. Jelikož incidence nežádoucích účinků se nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky, nebyla data ze studie COMPASS zařazena pro výpočet frekvence v této tabulce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Xarelto spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně možného fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (tj. epistaxe, gingivální, gastrointestinální a genitourinární krvácení 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 těžkou arteriální hypertenzí neupravenou léčbou a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být zesíleno a/nebo prodlouženo. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

V souvislosti s užíváním přípravku Xarelto byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfúze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Pediatričtí pacienti

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích reakcí (viz odstavec

„Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se u dospělých očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších, u dětí však nejsou ve vztahu k vyšším než terapeutickým dávkám k dispozici žádné údaje.

Specifická reverzní látka antagonistující farmakodynamický účinek rivaroxabanu nebyla ověřena u dětí. Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce v případě předávkování rivaroxabanem. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí, odhadovaný pomocí modelu populační analýzy farmakokinetiky (popPK), je kratší (viz bod 5.2). Léčba by měla 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, krevními deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, je třeba zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban (viz bod 5.1).

Protamin sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu.

U dospělých užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. U dětí užívajících rivaroxaban nejsou s použitím těchto látek žádné zkušenosti. Neexistují ani vědecké důvody přínosu ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopressinu u osob užívajících rivaroxaban.

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 hluboké žilní trombózy a plicní embolie a k prevenci jejich recidivy se v 5/95 percentilu hodnoty PT (Neoplastin) za 2-4 hodiny po užití tablety (tedy v době maximálního účinku) pohybovaly v rozsahu 17 až 32 s pro dávku 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně a od 15 do 30 s pro dávku 20 mg rivaroxabanu jednou denně. 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 závažným poškozením renálních funkcí léčených dávkou 15 mg jednou denně. Nejnižší hodnoty (16-36 hodin po požití) se v 5/95 percentilu pohybovaly od 12 do 26 s pro dávku 20 mg jednou denně a u pacientů se středně závažným poškozením renálních funkcí léčených 15 mg jednou denně se hodnoty pohybovaly od 12 do 26 s.

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 zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a hodnoty analýzy HepTest jsou také prodlouženy úměrně 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).

Pediatrická populace

Hodnoty PT (reagensium Neoplastin), aPTT a testu anti-faktoru Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickou koncentrací. Korelace mezi anti-faktorem Xa a plazmatickou koncentrací je lineární a hodnota sklonu se blíží 1. Ve vztahu k odpovídající plazmatické koncentraci se mohou vyskytnout individuální nesrovnalosti s hodnotou anti-faktoru Xa vyšší nebo nižší. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné pravidelně sledovat koagulační parametry. Je-li to však klinicky indikováno, lze koncentraci rivaroxabanu měřit kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktoru Xa v µg/l (viz tabulka 8 v bodě 5.2, která uvádí rozmezí plazmatických koncentrací rivaroxabanu pozorovaných u dětí). Je-li ke kvantifikaci plazmatické koncentrace rivaroxabanu u dětí použit test anti-faktoru Xa, je nutné vycházet z dolního limitu kvantifikace. Prahová hodnota pro příhody související s účinností nebo bezpečností nebyla stanovena.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy žilního tromboembolismu u pediatrických pacientů

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

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

Indexový VTE byl klasifikován jako VTE související s centrálním žilním katétrem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 84/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až < 18 let non-CVC-VTE (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až < 12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až < 6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii < 2 roky pak CVC-VTE (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevyskytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

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

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

Primárním výsledkem účinnosti byl symptomatický recidivující VTE, primárním výsledkem bezpečnosti pak kompozit závažného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti centrálně posoudila nezávislá komise zaslepená k přiřazení k léčbě. Výsledky účinnosti a bezpečnosti zachycují tabulky 6 a 7 uvedené níže.

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

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

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

Tabulka 7: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban n = 329*	Srovnávací přípravek n = 162*
Kompozit: Závažné krvácení + klinicky významné méně závažné krvácení (primární výsledek bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95% CI 0,5 %-5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95% CI 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95% CI 0,2 %-4,3 %)
Jakékoliv krvácení související s léčbou	119 (36.2 %)	45 (27.8 %)

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

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

V randomizované otevřené multicentrické studii sponzorované zkoušejícím se zaslepeným rozhodnutím o sledovaném cílovém parametru byl porovnáván rivaroxaban s warfarinem u pacientů s trombozou 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

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 rivaroxabanu ve formě tablety perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost vysoká (80-100 %).

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.

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg nalačno přibližně lineární. Po jídle byla u 10 mg, 15 mg a 20 mg 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.

Po srovnání s tabletami s dávkou 10 mg podanými nalačno i tabletami s dávkou 20 mg podanými po jídle (obě síly přípravku k dispozici v poregistračním používání) byla u lékové formy granulí pro perorální suspenzi prokázána bioekvivalence.

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

Absorpce rivaroxabanu je závislá na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% a 56% snížení AUC a C_{max} ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální části tenkého střeva. Expozice je dále snížena, když je rivaroxaban uvolněn v distální části tenkého střeva

nebo ve vzestupné části tračníku. Podání rivaroxabanu distálně od žaludku by se mělo zabránit, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expozice rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného per os ve formě rozdrčené tablety vmíchané do jablečného 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.

Pediatrická populace

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

Perorální suspenze rivaroxabanu se má užívat s podáváním výživy nebo s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

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

Pediatrická populace

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

Biotransformace a eliminace

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

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové části a 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.

Pediatrická populace

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

Zvláštní skupiny

Jaterní nedostatečnost

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

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a 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).

Ledvinová nedostatečnost

U dětí ve věku 1 rok nebo starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ani u dětí do 1 roku s výsledky vyšetření hladiny kreatininu v séru nad 97,5. percentilem nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

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

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

Pohlaví

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

Různé váhové kategorie

Extrémy v tělesné hmotnosti ($< 50 \text{ kg}$ nebo $> 120 \text{ kg}$) u dospělých měly pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). U dětí se dávky rivaroxabanu stanovují na základě tělesné hmotnosti. Explorační analýza neodhalila relevantní vliv podváhy či obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

Rozdíly mezi etniky

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pediatrických pacientů s akutním VTE vedlo podávání dávek rivaroxabanu upravených na základě tělesné hmotnosti k podobné expozici, jaká byla zjištěna u dospělých pacientů s HŽT, kteří užívali dávku 20 mg jednou denně. Geometrický průměr koncentrací (90% interval) v době intervalu odebrání vzorků představoval zhruba hodnoty maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu. Tyto hodnoty jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) plazmatické koncentrace rivaroxabanu v ustáleném stavu (µg/l) podle dávkovacího režimu a věku

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

n.c. = nevypočteno (not calculated)

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

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 reagenciích. 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.

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.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová (E 330)

Hypromelóza (2910)

Mannitol (E 421)

Mikrokrystalická celulóza a sodná sůl karmelózy

Natrium-benzoát (E 211)

Sukralóza (E 955)

Xanthanová klovatina (E 415)

Sladké krémové aroma: aromatické látky, maltodextrin (kukuřičný), propylenglykol (E 1520) a arabská klovatina (E 414).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci je suspenze stabilní po dobu 14 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi je balen ve skládací krabičce obsahující:

- Pro děti s tělesnou hmotností **méně než 4 kg**:

- 2,625 g granulí, což odpovídá 51,7 mg rivaroxabanum v jedné 100ml lahvičce z hnědého skla, uzavřené dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem
- dvě 1ml modré stříkačky s dílky na stupnici vyznačenými v rozsahu 0,1 ml
- jeden adaptér pro lahvičky a modré stříkačky
- jednu 50ml stříkačku na vodu s dílky na stupnici vyznačenými v rozsahu 1 ml

nebo

- Pro děti s tělesnou hmotností **4 kg a více**:

- 5,25 g granulí, což odpovídá 103,4 mg rivaroxabanum v jedné 250ml lahvičce z hnědého skla uzavřenou dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem
- dvě 5ml modré stříkačky s dílky na stupnici vyznačenými v rozsahu 0,2 ml
- dvě 10ml modré stříkačky s dílky na stupnici vyznačenými v rozsahu 0,5 ml
- jeden adaptér pro lahvičky a modré stříkačky
- jednu 100ml stříkačku na vodu s dílky na stupnici vyznačenými v rozsahu 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Suspenze

Před podáním musí být granule suspendovány s nesyčenou vodou na homogenní suspenzi, aby výsledná koncentrace byla 1mg/ml.

Objem vody, která má být použita, je:

- 50 ml pro 100ml lahvičku obsahující 2,625 g granulí
- 100 ml pro 250ml lahvičku obsahující 5,25 g granulí.

Lahvičku protřepejte po dobu 60 sekund po rekonstituci a po dobu 10 sekund před každým podáním dávky. Po rekonstituci je léčivý přípravek suspenze bílé až krémově bílé barvy. K podání dávky po rekonstituci se dodávají modré stříkačky o objemu 1 ml, 5 ml nebo 10 ml (viz bod 4.2, tabulka 1).

Všechny podrobnosti o přípravě a podávání perorální suspenze jsou uvedeny v Návodu k použití přiloženém k léčivému přípravku nebo v edukačním videu dostupném prostřednictvím QR kódu zobrazeného na Informační kartě pro pacienta přiložené k léčivému přípravku.

Suspenzi lze podávat nazogastrickou nebo gastrickou vyživovací sondou. Před podáním přípravku Xarelto je třeba potvrdit správné umístění sondy v žaludku. Jelikož absorpce rivaroxabanu závisí na místě uvolňování léčivé látky, je třeba předejít podání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může způsobit sníženou absorpci a tedy sníženou expozici léčivé látky. Po podání je třeba sondu vypláchnout vodou a okamžitě poté nazogastrickou nebo gastrickou sondou aplikovat výživu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/472/050-051

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. září 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

V tištěné příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením na trh držitel rozhodnutí o registraci poskytne všem lékařům, u kterých se očekává preskripce/podávání přípravku Xarelto, edukační balíček.

Tento edukační balíček je určený k zvýšení povědomí o potenciálním riziku krvácení během léčby přípravkem Xarelto a poskytuje návod, jak toto riziko zvládnout.

Edukační balíček pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Doporučení pro předepisujícího lékaře
- Informační karty pro pacienty (text je obsažen v Příloze III)
- Informační karty pro pacienty (Xarelto granule pro perorální suspenzi) (text je obsažen v Příloze III)

Před distribucí edukačního balíčku se držitel rozhodnutí o registraci dohodne o obsahu a formě Doporučení pro předepisujícího lékaře a komunikačního plánu s příslušnou národní kompetentní autoritou daného členského státu.

Doporučení pro předepisujícího lékaře musí obsahovat následující klíčová bezpečnostní sdělení:

- Detailní informace o populacích s potencionálně vyšším rizikem krvácení
- Doporučení ke snížení dávky u rizikových populací
- Návod na změnu léčby na rivaroxaban nebo z rivaroxabanu
- Nutnost užívat 15mg a 20mg tablety s jídlem
- Postup při předávkování
- Používání koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti musí být poučeni o následujícím:
 - Příznaky a projevy krvácení a kdy je nutno vyhledat odbornou pomoc.
 - Význam dodržování správného režimu léčby
 - Nutnost užívat 15mg a 20mg tablety s jídlem
 - Nutnost trvale nosit u sebe Informační kartu, která je součástí každého balení
 - Nutnost informovat lékaře o užívání přípravku Xarelto, pokud nastane potřeba nějakého chirurgického nebo invazivního výkonu.
- Všichni rodiče/pečovatelé pediatrických pacientů a všichni pediatričtí pacienti, kterým je podáván přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi musí být poučeni o následujícím:
 - Rekonstituce a dávkování perorální suspenze

Držitel rozhodnutí o registraci také v každém balení léčivého přípravku poskytne bezpečnostní Informační kartu pro pacienta, jejíž text je obsažen v Příloze III.

Aby byla zajištěna správná rekonstituce a zacházení s přípravkem Xarelto granule pro perorální suspenzi, držitel rozhodnutí o registraci zveřejní elektronicky na webových stránkách společnosti (dle místních požadavků každé země) školící video pro lékaře a poskytovatele péče. Držitel rozhodnutí o registraci zašle potenciálním předepisujícím lékařům oznámení v souladu s komunikačním plánem dohodnutým s příslušnou národní kompetentní autoritou spolu s podrobnými údaji o umístění školícího videa, o nezbytnosti školení a dokumentaci školení.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Poregistrační studijní program týkající se bezpečnosti rivaroxabanu v sekundární prevenci akutního koronárního syndromu (AKS) mimo prostředí klinické studie, zvláště s ohledem na incidenci, závažnost, léčbu a výsledek krvácivých příhod v celé populaci a zejména u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, sestávající z následujících zbývajících studií:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie na použití léčiv a jejich účinnosti (Drug Utilisation and Outcome Studies) v UK, Německu, Nizozemsku a Švédsku • Kohortová studie AKS na sledování hlášení od odborníků (Specialist Cohort Event Monitoring ACS Study) <p>Při předložení poslední závěrečné zprávy o studii z programu by měl držitel rozhodnutí o registraci poskytnout přehled a diskusi o výsledcích všech studií programu s ohledem na pacienty s AKS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interim analýzy budou předkládány každý rok počínaje 4. čtvrtletím 2015 až do ukončení studijního programu. • Závěrečná zpráva o studii bude předložena do 4. čtvrtletí 2020.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 2,5 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/025	14 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/026	28 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/027	56 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/028	60 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/029	98 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/030	168 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/031	196 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/032	10 x 1 potahovaná tableta	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/033	100 x 1 potahovaná tableta	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/035	30 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/041	20 potahovaných tablet	(PP/Al blistr)
EU/1/08/472/047	14 potahovaných tablet	(PVD/PVDC/Al blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/034 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABIČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/034 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 x 1 TABLETA) PRO 2,5MG TABLETU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 10 TABLET PRO 2,5MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 14 TABLET PRO 2,5MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

symbol slunce
symbol měsíce

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 2,5 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 2,5 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/046 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xarelto 2,5 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 potahovaných tablet
10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/001	5 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/002	10 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/003	30 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/004	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/005	5 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/006	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/007	30 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/008	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/009	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie PVC/PVDC/Al
EU/1/08/472/010	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/042	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/043	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/044	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/022 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**JEDNOTLIVÁ KRABIČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/022 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTR (10 TABLET) PRO 10 MG**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (14 TABLET) PRO 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 10 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/045 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xarelto 10 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/011	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/012	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/013	42 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/014	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/015	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/016	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/038	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/048	14 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/023 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

JEDNOTLIVÁ KRABIČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/023 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 X 1 TABLETA) PRO 15MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (14 TABLET) PRO 15MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (10 TABLET) PRO 15MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/036 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 15 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/017	14 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/018	28 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/019	98 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/020	10 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/021	100 x 1 potahovaná tableta	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/039	10 potahovaných tablet	blistry z fólie Al/PP1
EU/1/08/472/049	14 potahovaných tablet	blistry z fólie PVC/PVDC/Al

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO MULTIBALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU) PRO 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Multibalení 100 (10 balení po 10 x 1) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG

51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/024 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

JEDNOTLIVÁ KRABIČKA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOXU) PRO 20 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta.
Balení je součástí multibalení, jednotlivý prodej není možný.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/024 100 potahovaných tablet (10 x 10 x 1) (multibalení) (blistry z fólie Al/PP)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 X 1 TABLETA) PRO 20MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAYER (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (14 tablet) PRO 20MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (10 TABLET) PRO 20MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg tablety
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A NÁLEPKA NA HDPE LAHVIČKU PRO 20 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 20 mg potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/037 100 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. (uvádí se pouze na nálepce na lahvičku, neuvádí se na krabičce)

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 20 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)
NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na nálepce na lahvičku)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY (42 POTAHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG) (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.
Hnědo-červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení se 49 potahovanými tabletami obsahuje:
42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu.
7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Balení pro zahájení léčby

Toto balení pro zahájení léčby je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

DÁVKOVÁNÍ

Den 1 až 21: jedna 15mg tableta dvakrát denně (jedna 15mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.
Ode dne 22: jedna 20mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/040 42 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 15 mg a
7 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 20 mg
(balení pro zahájení léčby)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xarelto 15 mg
xarelto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY (42 POTAHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG) (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
potahované tablety
rivaroxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.
Hnědo-červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení se 49 potahovanými tabletami obsahuje:
42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu.
7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Balení pro zahájení léčby

Toto balení pro zahájení léčby je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

Zadní a přední strana

DÁVKOVÁNÍ a DÁVKOVACÍ SCHÉMA

Den 1 až 21: jedna 15mg tableta dvakrát denně (jedna 15mg tableta ráno a jedna večer) s jídlem.
Ode dne 22: jedna 20mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) s jídlem.

Úvod léčby	Xarelto 15 mg dvakrát denně	první 3 týdny
Pokračování léčby	Xarelto 20 mg jednou denně	4. týden

Navštivte svého lékaře k zajištění pokračování léčby.
Užívá se s jídlem.

Xarelto 15 mg
Začátek léčby
15 mg
dvakrát denně

Datum zahájení
TÝDEN 1, TÝDEN 2, TÝDEN 3
DEN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

symbol slunce
symbol měsíce

Změna dávky
Xarelto 20 mg
20 mg
jednou denně
užívat ve stejnou denní dobu
Datum změny dávky
TÝDEN 4
DEN 22 DEN 23 DEN 24 DEN 25 DEN 26 DEN 27 DEN 28

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/040 42 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 15 mg a
7 potahovaných tablet obsahujících rivaroxabanum 20 mg
(balení pro zahájení léčby)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

**BLISTR PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY V POUZDRU (42
POTAHOVANÝCH TABLET 15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 15 mg tablety
~~Xarelto 20 mg tablety~~
rivaroxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 100ML SKLENĚNOU LAHVIČKU (GRANULE) (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi
rivaroxabanum
Pro děti s hmotností nižší než 4 kg.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden g granulí obsahuje rivaroxabanum 19,69 mg.
Skleněná lahvička obsahuje rivaroxabanum 51,7 mg.
Jeden ml perorální suspenze obsahuje po rekonstituci rivaroxabanum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi

Lahvička obsahuje 2,625 g granulí, jenž mají být resuspendovány v 50 ml vody.

1 lahvička o objemu 100 ml
1 stříkačka na vodu o objemu 50 ml
2 modré stříkačky o objemu 1 ml
1 adaptér

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Požádejte lékárníka nebo lékaře, aby vyplnil tyto údaje:

Tělesná hmotnost dítěte: kg

Dávka pro dítě: ml

Tato dávka má být dítěti podána třikrát denně.

Po přípravě alespoň 60 sekund protřepávejte.

Protřepávejte alespoň 10 sekund před každým použitím.



Perorální podání až po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci je suspenze stabilní po dobu 14 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Po rekonstituci suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/050

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xarelto 1 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA 100ML SKLENĚNOU LAHVIČKU (GRANULE) (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi
rivaroxabanum

Pro děti s hmotností nižší než 4 kg.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden g granulí obsahuje rivaroxabanum 19,69 mg.

Skleněná lahvička obsahuje rivaroxabanum 51,7 mg .

Jeden ml perorální suspenze obsahuje po rekonstituci rivaroxabanum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi

2,625 g granulí má být resuspendováno v 50 ml vody.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Po přípravě alespoň 60 sekund protřepávejte.

Protřepávejte alespoň 10 sekund před každým použitím.



Perorální podání až po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelnost (= datum přípravy + 14 dní):

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Po rekonstituci suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/050

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 250ML SKLENĚNOU LAHVIČKU (GRANULE) (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi
rivaroxabanum
Pro děti s hmotností 4 kg a více.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden g granulí obsahuje rivaroxabanum 19,69 mg.
Skleněná lahvička obsahuje rivaroxabanum 103,4 mg.
Jeden ml perorální suspenze obsahuje po rekonstituci rivaroxabanum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi
Lahvička obsahuje 5,25 g granulí, jenž mají být resuspendovány ve 100 ml vody.

1 lahvička o objemu 250 ml
1 stříkačka na vodu o objemu 100 ml
2 modré stříkačky o objemu 5 ml
2 modré stříkačky o objemu 10 ml
1 adaptér

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Požádejte lékárníka nebo lékaře, aby vyplnil tyto údaje:

Tělesná hmotnost dítěte: kg

Dávka pro dítě: ml

Tato dávka má být dítěti podána (zaškrtněte okénko):

- Jednou denně
- Dvakrát denně
- Třikrát denně

Po přípravě alespoň 60 sekund protřepávejte.
Protřepávejte alespoň 10 sekund před každým použitím.



Perorální podání až po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci je suspenze stabilní po dobu 14 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Po rekonstituci suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/051

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xarelto 1 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA 250ML SKLENĚNOU LAHVIČKU (GRANULE) (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi
rivaroxabanum

Pro děti s hmotností 4 kg a více.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden g granulí obsahuje rivaroxabanum 19,69 mg.

Skleněná lahvička obsahuje rivaroxabanum 103,4 mg.

Jeden ml perorální suspenze obsahuje po rekonstituci rivaroxabanum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi

5,25 g granulí, jenž mají být resuspendovány ve 100 ml vody.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Po přípravě alespoň 60 sekund protřepávejte.

Protřepávejte alespoň 10 sekund před každým použitím.



Perorální podání až po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelnost (= datum přípravy + 14 dní):

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Po rekonstituci uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/472/051

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Xarelto tablety 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / balení pro zahájení léčby

Informační karta pro pacienta

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 10 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 15 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Xarelto 20 mg (zaškrťovací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

♦ Tuto kartu noste vždy při sobě.

♦ Kartu ukažte každému lékaři nebo zubnímu lékaři ještě před ošetřením.

Užívám antikoagulační léčbu přípravkem Xarelto (rivaroxaban)

Jméno:

Adresa:

Datum narození:

Hmotnost:

Jiné léky/onemocnění:

V naléhavém případě prosím informujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo lékaře:

Razítko lékaře:

Rovněž informujte:

Jméno:

Telefonní číslo:

Příbuzenský vztah:

Informace pro ošetřujícího lékaře:

♦ Hodnoty INR by neměly být používány, neboť nejsou spolehlivým ukazatelem antikoagulační aktivity přípravku Xarelto.

Co musím vědět o přípravku Xarelto?

♦ Přípravek Xarelto ovlivňuje srážlivost krve a brání tak tvorbě nebezpečných krevních sraženin.

♦ Přípravek Xarelto se musí vždy užívat přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Aby byla zajištěna optimální prevence tvorby krevních sraženin, **nikdy nevynechávejte žádnou dávku.**

♦ Bez předchozí konzultace se svým lékařem nikdy nepřestávejte užívat přípravek Xarelto, neboť by se mohlo zvýšit riziko tvorby krevních sraženin ve Vašem těle.

♦ Než začnete užívat přípravek Xarelto, informujte svého lékaře o všech jiných lécích, které užíváte, užíval(a) jste v nedávné době, nebo které se chystáte užívat.

♦ Informujte svého lékaře o tom, že užíváte přípravek Xarelto před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.

Kdy svého lékaře žádat o radu?

Jestliže užíváte přípravek snižující srážlivost krve, jako je Xarelto, je důležité, abyste si byl(a) vědom(a) jeho možných nežádoucích účinků. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení. Jestliže víte, že Vám hrozí riziko krvácení, bez porady s lékařem nezačínáte přípravek Xarelto užívat. Svého ošetřujícího lékaře ihned informujte, jestliže se u Vás objeví příznaky nebo známky krvácení, jako například:

♦ bolest

♦ otok nebo nepříjemný pocit

♦ bolest hlavy, závrať nebo slabost

♦ neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, rány, které dlouho krvácejí

♦ menstruační nebo vaginální krvácení silnější než obvykle

- ◆ krev v moči, která může být růžově nebo hnědě zbarvená, červená nebo černá stolice
- ◆ vykašlávání krve nebo zvracení krve nebo zvratky, které vypadají jako kávová sedlina

Jak se přípravek Xarelto užívá?

- ◆ Aby byla zajištěna optimální ochrana, přípravek Xarelto
 - 2,5 mg se může užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle
 - 10 mg se může užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle
 - 15 mg se musí užívat s jídlem
 - 20 mg se musí užívat s jídlem

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

[Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi]

Informační karta pro pacienta

Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi

Informace pro pečovatele/pacienty:

- ♦ Tuto kartu noste vždy při sobě.
- ♦ Kartu ukažte každému lékaři nebo zubnímu lékaři ještě před ošetřením.

[QR code], [webová adresa]

Podívejte se na edukační video zobrazující, jak připravit a podat perorální suspenzi.

Pacient užívá antikoagulační léčbu přípravkem Xarelto (rivaroxaban)

Jméno:

Adresa:

Datum narození:

Hmotnost:

Jiné léky/onemocnění:

V naléhavém případě prosím informujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo lékaře:

Razítko lékaře:

Rovněž informujte:

Jméno:

Telefonní číslo:

Příbuzenský vztah:

Informace pro ošetřujícího lékaře:

- ♦ Hodnoty INR by neměly být používány, neboť nejsou spolehlivým ukazatelem antikoagulační aktivity přípravku Xarelto.

Co musím vědět o přípravku Xarelto?

- ♦ Přípravek Xarelto ovlivňuje srážlivost krve a brání tak tvorbě nebezpečných krevních sraženin.
- ♦ Přípravek Xarelto se musí vždy užívat přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Aby byla zajištěna optimální prevence tvorby krevních sraženin, **nikdy nevynechávejte žádnou dávku.**
- ♦ Bez předchozí konzultace se svým lékařem nikdy nepřestávejte podávat/užívat přípravek Xarelto, neboť by se mohlo zvýšit riziko tvorby krevních sraženin.
- ♦ Než dítě/Vy začnete užívat přípravek Xarelto, informujte svého lékaře o všech jiných lécích, které užívá dítě/užíváte Vy, užívali jste v nedávné době, nebo které se chystáte užívat.
- ♦ Informujte svého lékaře o tom, že dítě užívá/Vy užíváte přípravek Xarelto před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.

Kdy svého lékaře žádat o radu?

Jestliže užíváte přípravek snižující srážlivost krve, jako je Xarelto, je důležité, abyste si byl(a) vědom(a) jeho možných nežádoucích účinků. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení. Jestliže víte, že dítěti/Vám hrozí riziko krvácení, bez porady s lékařem nezačínajte přípravek Xarelto podávat/užívat.

Ošetřujícího lékaře ihned informujte, jestliže se u dítěte/u Vás objeví příznaky nebo známky krvácení, jako například:

- ♦ bolest
- ♦ otok nebo nepříjemný pocit
- ♦ bolest hlavy, závrať nebo slabost

- ◆ neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, rány, které dlouho krvácejí
- ◆ menstruační nebo vaginální krvácení silnější než obvykle
- ◆ krev v moči, která může být růžově nebo hnědě zbarvená, červená nebo černá stolice
- ◆ vykašlávání krve nebo zvracení krve nebo zvratky, které vypadají jako kávová sedlina

Jak podávat přípravek Xarelto dítěti?/Jak užívat přípravek Xarelto?

- ◆ Aby byla zajištěna optimální ochrana, přípravek Xarelto 1 mg/ml se musí podávat/užívat při krmení (mateřské mléko nebo kojenecká výživa) nebo s jídlem.

Může být podán nasogastrickou nebo žaludeční vyživovací sondou.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 2,5 mg potahované tablety rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se přípravek Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Byl Vám předepsán přípravek Xarelto,

- protože Vám byl zjištěn akutní koronární syndrom (skupina onemocnění, která zahrnuje infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris, které se projevují silnou bolestí na hrudi). Zároveň jste měl(a) zvýšené určité krevní testy, které ukazují na poškození srdce.

Přípravek Xarelto u dospělých snižuje riziko dalšího infarktu myokardu nebo snižuje riziko úmrtí na onemocnění srdce nebo cév.

Xarelto nebudete užívat jako jediný lék. Váš lékař Vám k němu přidá:

- kyselinu acetylsalicylovou nebo
- kyselinu acetylsalicylovou a klopidogrel nebo tiklopidin.

nebo

- u Vás bylo diagnostikováno vysoké riziko vzniku krevní sraženiny v důsledku ischemické choroby srdeční nebo onemocnění periferních tepen, které způsobují příznaky Vašeho onemocnění. Přípravek Xarelto snižuje riziko vzniku krevních sraženin u dospělých (aterotrombotické příhody). Přípravek Xarelto Vám nebude podáván samotný. Váš lékař vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou.

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje sklon k tvorbě krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšují riziko závažného krvácení (například vřed žaludku, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí)
- jestliže užíváte léky, které brání srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte akutní koronární syndrom a dříve jste měl(a) krvácení nebo krevní sraženinu v mozku (cévní mozkovou příhodu)
- jestliže máte ischemickou chorobu srdeční nebo onemocnění periferních tepen a dříve jste měl(a) krvácení v mozku (cévní mozkovou příhodu) nebo u Vás došlo k ucpaní malých tepen prokrvujících hlubokou tkáň mozku (lakunární typ cévní mozkové příhody) nebo pokud jste během minulého měsíce měl(a) krevní sraženinu v mozku (ischemický, nelakunární typ cévní mozkové příhody)
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto se nemá užívat v kombinaci s určitými dalšími léky, které snižují srážení krve, jinými než kyselina acetylsalicylová a klopidogrel/tiklopidin, jako např. prasugrel nebo tikagrelor.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - těžké onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - jestliže užíváte další léky bránící srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie), nebo předchozí výskyt krvácení z plic
 - je vám více než 75 let
 - vážíte 60 kg nebo méně
 - máte ischemickou chorobu srdeční se závažným symptomatickým srdečním selháním
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím, než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte jít na operaci:

- je velmi důležité, abyste před operací a po ní užíval(a) Xarelto přesně v časech stanovených lékařem.

- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Tablety přípravku Xarelto 2,5 mg se **nedoporučují jedincům ve věku do 18 let**. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- **Jestliže užíváte**
 - některé léky k léčbě plísňových infekcí (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
 - některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
 - některé antivirové léky k léčbě infekce virem HIV / AIDS (například ritonavir)
 - jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisty vitamínu K, například warfarin a acenokumarol, prasugrel a tikagrelor (viz bod „Upozornění a opatření“))
 - protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
 - některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Jestliže užíváte některý z výše uvedených léků, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Xarelto. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto přípravkem a zda máte být pečlivěji sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může u Vás rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- **Jestliže užíváte:**
 - některé léky k léčbě epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
 - rifampicin, antibiotikum

Jestliže užíváte některý z výše uvedených léků, informujte lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivěji sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka přípravku je jedna 2,5mg tableta dvakrát denně. Přípravek Xarelto užívejte každý den přibližně ve stejnou denní dobu (například jednu tabletu ráno a jednu večer). Tento přípravek lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Xarelto nebudete užívat jako jediný lék.

Váš lékař Vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou. Pokud dostanete přípravek Xarelto po akutním koronárním syndromu, Váš lékař Vám může říct, abyste užíval(a) také klopidogrel nebo tiklopidin.

Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku těchto přípravků budete užívat (obvykle 75 až 100 mg kyseliny acetylsalicylové denně nebo denní dávku 75 až 100 mg kyseliny acetylsalicylové plus denní dávku 75 mg klopidogrelu nebo standardní denní dávku tiklopidinu).

Kdy začít užívat Xarelto

Léčbu přípravkem Xarelto po akutním koronárním syndromu je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu, nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální (injekční) antikoagulační léčba.

Váš lékař Vám řekne, kdy máte zahájit léčbu přípravkem Xarelto, pokud Vám byla diagnostikována ischemická choroba srdeční nebo onemocnění periferních tepen.

Lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, užijte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívejte přípravek Xarelto pravidelně tak dlouho, dokud Vám jej Váš lékař bude předepisovat.

Užívání přípravku Xarelto nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem. Jestliže tento přípravek přestanete užívat, může se zvýšit riziko, že dostanete další infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu nebo se může zvýšit riziko, že zemřete na onemocnění související s Vaším srdcem nebo cévami.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zjevné.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- **Známky krvácení**

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, zvracení, záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažnou naléhavou zdravotní situaci. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc!)
- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolest na hrudníku nebo angina pectoris. Lékař vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změnit léčbu.

- **Známky závažných kožních reakcí**

šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).

- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000 lidí).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence závažných alergických reakcí jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000 lidí) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí).

Seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, z močopohlavního traktu (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu a z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělní dutiny (modřiny, podlitiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo do kůže
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)
- horečka
- bolest břicha, poruchy trávení, nevolnost nebo zvracení, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být pocity závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolest hlavy, závratě
- vyrážka, svědění kůže
- zvýšení hodnot některých jaterních enzymů v krevních testech

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz výše Známky krvácení)
- krvácení do kloubu, které vede k bolesti a otoku kloubu

- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)
- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých pankreatických nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- omdlévání
- celkový pocit nemoci
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000 lidí)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- místní otok
- nahromadění krve (hematom) v tříselech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneurysma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety jsou ve vodě nebo jablečném pyré stabilní až 4 hodiny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza (2910), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a

sodík“.

Potah tablety: makrogol (3350), hypromelóza (2910), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 2,5 mg potahované tablety jsou světle žluté, kulaté, bikonvexní a označené logem (BAYER kříž) na jedné straně a číslem „2,5“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 nebo 196 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu, nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge
Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 10 mg potahované tablety rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se u dospělých k

- zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. Lékař Vám tento lék předepsal, protože po operaci máte zvýšené riziko tvorby krevních sraženin.
- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje i tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenu v bodě 6)
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšují riziko závažného krvácení (například vřed žaludku, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí)
- jestliže užíváte léky, které brání srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - středně závažné nebo těžké onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - Jestliže užíváte jiné léky bránící srážení krve (např. warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie), nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím, než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud vám byl při operaci zaveden katetr do páteře nebo jste do ní dostali injekci (například k epidurální či spinální anestezii nebo ke snížení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto přesně v časech stanovených lékařem.
 - informujte ihned svého lékaře, pokud po ukončení anestezie zjistíte necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo potíže se střevy nebo močovým měchýřem, protože potřebujete okamžitou lékařskou péči.

Děti a dospívající

Tablety přípravku Xarelto 10 mg **se nedoporučují jedincům ve věku do 18 let**. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- **Jestliže užíváte**
 - některé léky proti plísňovým infekcím (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) – s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
 - některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
 - některé antivirové léky proti HIV/AIDS (například ritonavir)
 - jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, například warfarin a acenokumarol)
 - protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
 - některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Xarelto.
Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).
Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může u Vás rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- **Jestliže užíváte**
 - některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - Třezalku (*hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
 - rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto.
Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud vám váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

- K zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu
Doporučená dávka přípravku je jedna tableta přípravku Xarelto 10 mg jednou denně.
- K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a k léčbě krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opakovaného výskytu krevních sraženin

Po nejméně 6 měsících léčby krevních sraženin je doporučená dávka buď jedna 10mg tableta jednou denně nebo jedna 20mg tableta jednou denně. Lékař Vám předepsal přípravek Xarelto v dávce 10 mg jednou denně.

Tabletu pokud možno zapíjejte vodou.
Xarelto lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Jak se Xarelto užívá

Užívejte jednu tabletu denně, dokud vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tablety užívejte ve stejnou denní dobu – snáze si na užívání vzpomenete.

Váš lékař rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Zabránění vzniku krevních sraženin v žilách po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu:

První tabletu užijte 6-10 hodin po operaci.

Pokud jste absolvoval(a) rozsáhlou operaci kyčle, budete pravděpodobně tablety užívat 5 týdnů.

Pokud jste absolvoval(a) rozsáhlou operaci kolena, budete pravděpodobně tablety užívat 2 týdny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

Pokud jednu dávku vynecháte, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně jako dříve.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože brání vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

• Znamky krvácení

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, zvracení, záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažnou naléhavou zdravotní situaci. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc!)
- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris.

Lékař vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změni léčbu.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom). Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000 lidí).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence závažných alergických reakcí jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí).

Seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, z močopohlavního traktu (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu a z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělesné dutiny (modřiny, podlitiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo do kůže
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se prokázat na základě testů prováděných Vaším lékařem)
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti nebo nevolnost, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být pocity závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě
- vyrážka, svědění kůže
- zvýšení hodnot některých jaterních enzymů v krevních testech

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz výše Známky krvácení)
- krvácení do kloubu, které vede k bolesti a otoku kloubu
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- poškozená funkce jater (může se prokázat na základě testů prováděných vaším lékařem)
- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých pankreatických nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000 lidí)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- místní otok
- nahromadění krve (hematom) v tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneurysma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety jsou ve vodě nebo jablečném pyré stabilní až 4 hodiny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza (2910), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol (3350), hypromelóza (2910), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 10 mg potahované tablety jsou světle červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „10“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 5, 10, 14, 28, 30 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu, nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge
Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 15 mg potahované tablety

Xarelto 20 mg potahované tablety

rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban.

Přípravek Xarelto se používá u dospělých k:

- zabránění vzniku krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a v dalších krevních cévách v těle, pokud máte typ arytmie (nepravidelného srdečního rytmu) označovaný jako nevalvulární fibrilace síní.
- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v krevních cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

Přípravek Xarelto se používá u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností 30 kg nebo více k:

- léčbě krevních sraženin a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v žilách nebo krevních cévách plic. Je nutné, aby předtím pacient podstoupil úvodní, alespoň 5denní, léčbu léky používanými k léčbě krevních sraženin podávanými injekcí.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávný chirurgický výkon na mozku nebo očích)
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - závažné onemocnění ledvin (u dospělých) a středně závažné nebo závažné onemocnění ledvin (u dětí a dospívajících), protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - pokud užíváte jiné léky bránící srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie) nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Tablety přípravku Xarelto **se nedoporučují u dětí s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.**

O použití přípravku Xarelto u dětí a dospívajících není v indikacích vztahujících se na dospělé k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Jestliže užíváte:

- některé léky proti plísňovým infekcím (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
- ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
- některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
- některé antivirové léky proti HIV a AIDS (například ritonavir)
- jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
- dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
- některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení jeho účinku.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- Jestliže užíváte:

- některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
- třezalku (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
- rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto musíte užívat s jídlem.
Tabletu/tablety pokud možno zapíjejte vodou.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete. Poté by ihned mělo následovat požití jídla.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Kolik přípravku užívat

- Dospělí

- K prevenci krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a dalších krevních cévách v těle
Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.
Pokud máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně.

Pokud potřebujete podstoupit proceduru k léčbě neprůchodných cév ve Vašem srdci (nazývanou perkutánní koronární intervence - PCI s umístěním stentu), existují pouze omezené zkušenosti se snížením dávky na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně (nebo na jednu tabletu přípravku Xarelto 10 mg jednou denně v případě, že Vaše ledviny nefungují správně) podávanou současně s protidestičkovým léčivem, jako je klopidogrel.

- K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a k léčbě krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opakovaného výskytu krevních sraženin
Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.
Po nejméně 6 měsících léčby krevních sraženin se lékař může rozhodnout pokračovat v léčbě buď jednou 10mg tabletou jednou denně nebo jednou 20mg tabletou jednou denně.
Pokud máte onemocnění ledvin a užíváte jednu tabletu přípravku Xarelto 20 mg jednou denně, může se lékař rozhodnout po třech týdnech snížit dávku na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

- Děti a dospívající

Dávka přípravku Xarelto závisí na tělesné hmotnosti a vypočítá ji lékař.

- Doporučená dávka pro děti a dospívající s **tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg** je jedna tableta **přípravku Xarelto 15 mg** jednou denně.
- Doporučená dávka pro děti a dospívající s **tělesnou hmotností 50 kg** nebo více je jedna tableta **přípravku Xarelto 20 mg** jednou denně.

Každou dávku přípravku Xarelto užíjte během jídla a zapijte ji (např. vodou nebo džusem). Tablety užívejte každý den v přibližně stejnou dobu. Zvažte, zda by bylo vhodné nastavit si budík, který by Vám užití tablet připomněl.

Pro rodiče nebo ošetřující: Prosím pozorujte dítě, aby bylo zabezpečeno užití celé dávky.

Protože dávka přípravku Xarelto závisí na tělesné hmotnosti, je důležité navštěvovat lékaře podle dohody; pokud se totiž tělesná hmotnost změní, může být nutné dávku upravit.

Dávku přípravku Xarelto nikdy neupravujte sám (sama). Dávku upraví lékař, pokud to bude nutné.

Pokud chcete podat jen část dávky obsažené v tabletě, tabletu nedělte. Potřebujete-li nižší dávku, použijte jinou lékovou formu tohoto přípravku, tedy Xarelto granule pro perorální suspenzi.

U dětí a dospívajících, kteří nemohou spolknout celou tabletu, je třeba použít přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi.
Není-li perorální suspenze k dispozici, můžete tabletu přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrtit a smísit s vodou nebo jablečným pyré. Tuto směs pak zajezte. Je-li to nezbytné, lékař Vám také může podat rozdrčenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Pokud dávku vyplivnete nebo pokud zvracíte

- do 30 minut po užití přípravku Xarelto, užíjte novou dávku.
- více než 30 minut po užití přípravku Xarelto, novou dávku **neužívejte**. V takovém případě užíjte další dávku přípravku Xarelto v obvyklou dobu.

Pokud opakovaně dávku přípravku Xarelto vyplivnete nebo ji po užití vyzvracíte, kontaktujte lékaře.

Kdy se Xarelto užívá

Užívejte tabletu/tablety denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tabletu/tablety užívejte ve stejnou denní dobu, což umožní, že si snáze na užívání vzpomenete.

Váš lékař se rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Prevence krevních sraženin v mozku (mrtvice) a v ostatních cévách těla:

Pokud srdeční akce srdce musí být převedena na normální hodnoty postupem zvaným kardioverze, užívejte Xarelto v časových intervalech podle pokynů svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

- Dospělí, děti a dospívající:

Pokud užíváte jednu 20mg nebo jednu 15mg tabletu **jednou** denně a zapomněl(a) jste užít dávku, užíjte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než jednu tabletu denně, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Další tabletu užíjte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně.

- Dospělí:

Pokud užíváte jednu 15mg tabletu **dvakrát** denně a vynechal(a) jste dávku, užíte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15mg tablety dvakrát denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Xarelto, kontaktujte ihned svého lékaře. Užití nadměrného množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože léčí a zabraňuje vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (*šok*). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás nebo u dítěte projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- **Známky krvácení**

- krvácení do mozku nebo do lebeční dutiny (příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, zvracení, záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažnou naléhavou zdravotní situaci. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc!).
- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris.

Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změni způsob léčby.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom).

Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000 lidí).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku.

Frekvence závažných alergických reakcí jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000 lidí) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí).

Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků zjištěných u dospělých, dětí a dospívajících

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém a pohlavním ústrojí (včetně krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkání nebo tělesných dutin (podlitiny, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení do kůže a pod kůži
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otok dolních končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede)
- bolest dolních končetin
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou zahrnovat závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě, mdloby
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních testů

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz výše Známky krvácení)
- krvácení do kloubu vedoucí k bolesti a otoku
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetření prováděném lékařem)
- vyšetření krve může prokázat zvýšení hladiny bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jater nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- sucho v ústech

- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000 lidí)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v tříselech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneurysma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Xarelto byly obecně podobné nežádoucím účinkům pozorovaných u dospělých a byly převážně mírné až středně závažné.

Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících častěji:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10 lidí)

- Bolest hlavy
- horečka
- krvácení z nosu
- zvracení

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- zrychlený srdeční tep
- krevní testy mohou ukázat zvýšenou hladinu bilirubinu (žlučové barvivo)
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky, které pomáhají srážení krve)
- silné menstruační krvácení

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krevní testy mohou ukázat zvýšení hladiny jednoho z druhů bilirubinu (přímý bilirubin, žlučové barvivo)

Hlášení nežádoucích účinků

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 prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety jsou ve vodě nebo jablečném pyré stabilní až 4 hodiny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza (2910), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol (3350), hypromelóza (2910), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).

Jak Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 15 mg potahované tablety jsou červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 10, 14, 28, 42 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech, balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Xarelto 20 mg potahované tablety jsou hnědo-červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „20“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Dodávají se

- v blistrech balených do krabiček, a to po 10, 14, 28 nebo 98 potahovaných tabletách nebo
- v jednodávkových blistrech, balených do krabiček obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v multibaleních skládajících se z 10 krabiček, každá obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu nebo
- v lahvičkách obsahujících 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 15 mg potahované tablety

Xarelto 20 mg potahované tablety

Balení pro zahájení léčby

(Není určeno pro použití u dětí)

rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat
3. Jak se Xarelto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se u dospělých k:

- léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v krevních cévách plic (plicní embolie) a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje i tvorbu krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat

Neužívejte přípravek Xarelto

- jestliže jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže silně krvácíte
- jestliže máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávný chirurgický výkon na mozku nebo očích)
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte a informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xarelto se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xarelto je zapotřebí

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - závažné onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku ve Vašem těle
 - pokud užíváte jiné léky bránící srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin) při změně antikoagulační léčby nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. refluxní chorobou (onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu)
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie) nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte srdeční chlopenní náhradu
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.
- pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře ještě předtím než začnete Xarelto užívat. Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud musíte podstoupit operaci

- je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - je velmi důležité užívat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně tak, jak Vám lékař řekl
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Přípravek Xarelto balení pro zahájení léčby **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let**, neboť bylo specificky připraveno pro zahájení léčby dospělých pacientů a není vhodné k použití u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Jestliže užíváte

- některé léky proti plísňovým infekcím (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
- ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
- některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
- některé antivirové léky proti HIV a AIDS (například ritonavir)
- jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
- dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
- některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení jeho účinku.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že u Vás existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může rovněž použít preventivní protivředovou léčbu.

- Jestliže užíváte

- některé léky na léčbu epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
- třezalku (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
- rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zeslabení účinku přípravku Xarelto.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Xarelto a zda máte být pečlivě sledován(a).

Těhotenství a kojení

Xarelto neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Xarelto spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. Jak se Xarelto užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xarelto musíte užívat s jídlem.
Tabletu/tablety pokud možno zapíjejte vodou.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Xarelto. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo jablečným pyré, bezprostředně před tím, než ji užijete. Poté by ihned mělo následovat požití jídla.

Je-li to nutné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Xarelto žaludeční sondou.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Xarelto 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Xarelto 20 mg jednou denně.

Toto balení pro zahájení léčby přípravku Xarelto 15 mg a 20 mg je určeno pouze pro první 4 týdny léčby.

Po dokončení užívání tohoto úvodního balení bude léčba dále pokračovat užíváním přípravku Xarelto 20 mg jednou denně tak, jak určil Váš lékař.

Pokud máte onemocnění ledvin, může se lékař rozhodnout po třech týdnech snížit dávku na jednu tabletu přípravku Xarelto 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

Kdy se Xarelto užívá

Užívejte tabletu/tablety denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a).

Tabletu/tablety užívejte ve stejnou denní dobu, což umožní, že si snáze na užívání vzpomenete.

Váš lékař se rozhodne, jak dlouho bude léčba trvat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xarelto

- Pokud užíváte jednu 15mg tabletu dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15mg tablety dvakrát denně.

- Pokud užíváte jednu 20mg tabletu jednou denně a zapomněl(a) jste užít dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než jednu tabletu denně, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xarelto

Užívání přípravku nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože léčí a zabraňuje vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Xarelto nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- **Známky krvácení**

- krvácení do mozku nebo do lebeční dutiny (příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, zvracení, záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažnou naléhavou zdravotní situaci. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc!).
- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris.

Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat, nebo změnit léčbu.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom).

Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000 lidí).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku.

Frekvence závažných alergických reakcí jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000 lidí) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí).

Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém a pohlavním ústrojí (včetně krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkání nebo tělesných dutin (podlitiny, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení do kůže a pod kůži
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otok dolních končetin
- bolest dolních končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede)
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou zahrnovat závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě, mdloby
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních testů

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí):

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz výše Známky krvácení)
- krvácení do kloubu vedoucí k bolesti a otoku
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetření prováděném lékařem)
- vyšetření krve může prokázat zvýšení hladiny bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jater nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- sucho v ústech

- kopřivka

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000 lidí)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v tříselech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneurysma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)
- selhání ledvin po těžkém krvácení

Hlášení nežádoucích účinků

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 prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a každém pouzdru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rozdrcené tablety

Rozdrcené tablety rivaroxabanu jsou ve vodě a jablečném pyré stabilní po dobu až 4 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg v daném pořadí.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, hypromelóza (2910), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Xarelto obsahuje laktózu a sodík“.
Potah tablety: makrogol (3350), hypromelóza (2910), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).

Jak Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Xarelto 15 mg potahované tablety jsou červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „15“ a trojúhelníkem na druhé straně.

Xarelto 20 mg potahované tablety jsou hnědo-červené, kulaté, bikonvexní a označené logem (kříž) BAYER na jedné straně a číslem „20“ a trojúhelníkem na druhé straně.

4týdenní balení pro zahájení léčby: jedno balení se 49 potahovanými tabletami pro první 4 týdny léčby obsahuje:

42 potahovaných tablet obsahujících 15 mg rivaroxabanu a 7 potahovaných tablet obsahujících 20 mg rivaroxabanu v pouzdru.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Výrobce může být označen číslem šarže na boční straně krabičky a na každém blistru nebo lahvičce:

- Pokud je první a druhé písmeno BX, výrobce je
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo
- Pokud je první a druhé písmeno IT, výrobce je
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Itálie
- Pokud je první a druhé písmeno BT, výrobce je
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi rivaroxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje. Tato příbalová informace byla připravena pro pacienta („Vás“) a rodiče nebo pečovatele, kteří budou tento léčivý přípravek podávat dítěti.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění.
- Pokud se u Vás nebo dítěte 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat nebo podávat
3. Jak se Xarelto užívá nebo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xarelto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xarelto a k čemu se používá

Xarelto obsahuje léčivou látku rivaroxaban.

Xarelto patří do skupiny léků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor krevní srážlivosti (faktor Xa), čímž snižuje tvorbu krevních sraženin.

Přípravek Xarelto se používá u donošených novorozenech dětí, kojenců a batolat, dětí a dospívajících ve věku do 18 let k:

- léčbě krevních sraženin a k prevenci vzniku opakovaných krevních sraženin v žilách nebo krevních cévách plic. Je nutné, aby předtím pacient podstoupil úvodní, alespoň 5denní, léčbu léky používanými k léčbě krevních sraženin podávanými injekcí.

Přečtěte si Návod k použití dodávaný s tímto léčivým přípravkem a řiďte se jím. V návodu je vysvětleno, jak perorální suspenzi přípravku Xarelto připravit a jak ji užívat nebo podávat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xarelto užívat nebo podávat

Neužívejte ani nepodávejte přípravek Xarelto, jestliže Vy nebo dítě

- jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- silně krvácíte
- máte onemocnění nebo postižení některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávný chirurgický výkon na mozku nebo očích)
- užíváte léky zabraňující srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin),

s výjimkou

- změny léků používaných k zabránění srážení krve nebo
- pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti
- máte onemocnění jater související se zvýšeným rizikem krvácení
- jste těhotná nebo kojíte

Xarelto neužívejte ani nepodávejte a informujte lékaře, pokud máte Vy nebo dítě některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xarelto se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte Vy nebo dítě zvýšené riziko krvácení. To se může vyskytnout v situacích, jako například:
 - středně závažné nebo závažné onemocnění ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léku v těle
 - pokud Vy nebo dítě užíváte jiné léky bránící srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), pokud jsou tyto léky naprosto nezbytné (viz bod „Neužívejte ani nepodávejte přípravek Xarelto“)
 - krvácivé poruchy
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střeva, která mohou mít za následek krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, způsobený např. onemocněním, při kterém se žaludeční kyselina dostává nahoru do jícnu
 - problém s cévami na očním pozadí (retinopatie)
 - onemocnění plic, při kterém jsou průdušky rozšířené a vyplněné hnisem (bronchiektázie) nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- máte Vy nebo dítě srdeční chlopenní náhradu
- máte Vy nebo dítě onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin)
- je krevní tlak Váš nebo dítěte nestabilní
- je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic

Pokud se Vás nebo dítěte cokoli z výše uvedeného týká, **informujte svého lékaře** ještě předtím, než začnete Xarelto užívat nebo podávat. Lékař rozhodne, zda máte být Vy nebo dítě léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Nepodávejte přípravek Xarelto dětem ve věku do 6 měsíců, které

- se narodily před 37. týdnem těhotenství,
- váží méně než 2,6 kg nebo
- byly kojeny nebo krmeny kojeneckou výživou méně než 10 dní.

V těchto případech nelze dávkování přípravku Xarelto spolehlivě stanovit a u takových dětí nebylo zkoumáno.

Pokud Vy nebo dítě musíte podstoupit operaci

- Je velmi důležité, abyste užíval(a) nebo podával(a) přípravek Xarelto před a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- Pokud při operaci bude použit katetr nebo injekce do páteřního kanálu (například při epidurální nebo spinální anestezii nebo k tlumení bolesti):
 - **je velmi důležité užívat nebo podávat Xarelto před injekcí a po injekci nebo odstranění katetru přesně v době, jak Vám lékař řekl**
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě zaznamenáte po anestezii necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo střevní potíže anebo potíže s močovým měchýřem. V takovém případě je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Perorální suspenze přípravku Xarelto se má používat u pacientů ve věku do 18 let k léčbě krevních sraženin a zabránění opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nebo krevních cévách plic. O použití přípravku u dětí a dospívajících v jiných indikacích není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Xarelto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste Vy nebo dítě v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Jestliže Vy nebo dítě užíváte:
 - některé léky proti plísňovým infekcím (například flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), s výjimkou léků aplikovaných pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se pro léčbu Cushingova syndromu – když tělo vytváří nadbytek kortizolu)
 - některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (například klaritromycin, erythromycin)
 - některé léky proti HIV/AIDS (například ritonavir)
 - jiné léky k omezení tvorby krevních sraženin (například enoxaparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
 - léky k úlevě od zánětu a bolesti (například naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě poruch srdečního rytmu
 - některé léky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI))

Pokud se Vás nebo dítěte cokoli z výše uvedeného týká, **informujte svého lékaře** před zahájením užívání nebo podávání přípravku Xarelto, protože může dojít ke zvýšení jeho účinku. Váš lékař rozhodne, zda máte být Vy nebo dítě léčení tímto léčivým přípravkem a zda máte být Vy nebo dítě pečlivě sledováni.

Pokud se lékař domnívá, že u Vás nebo dítěte existuje zvýšené riziko vzniku vředů žaludku nebo střeva, může být nutné nasadit preventivní protivředovou léčbu.

- Jestliže Vy nebo dítě užíváte:
 - některé léky k léčbě epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital),
 - třezalku (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek na depresi,
 - rifampicin, antibiotikum.

Pokud se Vás nebo dítěte cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře před zahájením užívání nebo podávání přípravku Xarelto, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Xarelto. Lékař rozhodne, zda máte být Vy nebo dítě léčení přípravkem Xarelto a zda máte být Vy nebo dítě pečlivě sledováni.

Těhotenství a kojení

- **Xarelto neužívejte ani nepodávejte**, jestliže jste Vy nebo dospívající pacientka těhotná nebo kojíte/kojí.
- Pokud **byste mohla otěhotnět** Vy nebo dospívající pacientka, je nutné, abyste/aby během léčby přípravkem Xarelto používala spolehlivou **antikoncepci**.
- Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotníte Vy nebo dospívající pacientka, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o tom, jak bude léčba pokračovat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xarelto může způsobovat závratě nebo mdloby. Pokud Vy nebo dítě zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xarelto obsahuje natrium-benzoát a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,8 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml perorální suspenze. Natrium-benzoát (E 211) může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

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

3. Jak se Xarelto užívá nebo podává

Vždy užívejte nebo dítěti podávejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dbejte na to, aby byly na příslušném místě na krabici napsány správné údaje o tom, kolik přípravku Xarelto se má užívat nebo podávat a jak často. Pokud tyto údaje chybí, požádejte lékárníka nebo lékaře, aby Vám dané informace poskytl.

Návod k použití

O tom, jak připravit a užívat nebo podávat perorální suspenzi přípravku Xarelto:

- Přečtěte si brožurku Návod k použití vloženou do krabičky

Prohlédněte si edukační video dostupné prostřednictvím QR kódu zobrazeného na Informační kartě pro pacienta přiložené k léčivému přípravku

Jak přípravek užívat nebo podávat

Perorální suspenzi přípravku Xarelto užívejte nebo podávejte s jídlem nebo při krmení dítěte (mateřským mlékem nebo kojeneckou výživou). Každou dávku přípravku Xarelto je nutné spolknout a zapít typickou dávkou tekutiny (například 20 ml u dětí ve věku do 6 měsíců až 240 ml u dospívajících). Typická dávka tekutiny může zahrnovat tekutinu použitou ke krmení (například mateřské mléko, kojeneckou výživu, výživový nápoj).

Lékař může perorální suspenzi podat také žaludeční sondou.

Kolik přípravku užívat nebo podávat

Dávka přípravku Xarelto závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Dávku vypočítá lékař jako množství (objem) v mililitrech (ml) perorální suspenze. Toto množství je třeba odměřit pomocí modré stříkačky (jedná se o stříkačku s objemem 1 ml nebo 5 ml nebo 10 ml, viz tabulka 1) dodávané s tímto lékem. Lékař předepíše potřebný objem i konkrétní stříkačku, kterou máte použít.

Lékař Vám také sdělí, kolik perorální suspenze musíte Vy nebo dítě užít.

Níže je uvedena tabulka, ze které bude lékař vycházet. **Vy sám (sama) dávku neupravujte.**

Všechny pomůcky potřebné k přípravě a podání perorální suspenze jsou přiloženy k léku (s výjimkou pitné vody). Použijte výhradně neperlivou vodu, aby se předešlo vzniku bublinek. K podání přípravku Xarelto **používejte výhradně k léku přiložené stříkačky**, abyste dávku odměřil(a) přesně. K podání roztoku nepoužívejte žádnou jinou metodu, například jinou stříkačku, lžičku a podobně.

Protože dávka přípravku Xarelto je založena na tělesné hmotnosti, je důležité navštěvovat lékaře podle dohody; pokud se totiž tělesná hmotnost změní, což platí především u dětí s hmotností nižší než 12 kg, může být nutné dávku upravit. Tak bude zaručeno, že dítěti bude podána správná dávka přípravku Xarelto.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Xarelto u dětí

Tělesná hmotnost [kg]	Jedna dávka*	Denní frekvence podávání	Celková denní dávka*	Vhodná modrá stříkačka
2,6 až méně než 3	0,8 ml	3krát	2,4 ml	1 ml
3 až méně než 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 až méně než 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 až méně než 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 až méně než 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 až méně než 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 až méně než 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 až méně než 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 až méně než 30	5,0 ml	2krát	10,0 ml	5 ml nebo 10 ml
30 až méně než 50	15,0 ml	jednou	15,0 ml	10 ml
50 nebo více	20,0 ml		20,0 ml	
* 1 ml perorální suspenze odpovídá 1 mg rivaroxabanu				

Lékař může Vám nebo dítěti také předepsat tablety, pokud jste Vy nebo dítě schopen (schopna) tabletu spolknout a Vy nebo dítě vážíte minimálně 30 kg.

Kdy přípravek Xarelto užívat nebo podávat

Perorální suspenzi užívejte nebo podávejte každý den podle předpisu, dokud Vás lékař nepožádá, abyste užívání/podávání ukončil(a).

Perorální suspenzi užívejte nebo podávejte každý den ve stejnou dobu, abyste si užívání nebo podávání lépe pamatoval(a). Zvažte, zda by bylo vhodné nastavit si budík, který by Vám užití/podání připomněl.

Pozorujte dítě, aby bylo zabezpečeno užití celé dávky.

Jestliže Vám lékař řekl, že máte přípravek Xarelto užívat nebo podávat:

- jednou denně, dělejte tak přibližně každých 24 hodin,
- dvakrát denně, dělejte tak přibližně každých 12 hodin,
- třikrát denně, dělejte tak přibližně každých 8 hodin.

Lékař rozhodne, jak dlouho musíte Vy nebo dítě v léčbě pokračovat.

Jestliže Vy nebo dítě dávku vyplivnete nebo pokud zvrátíte

- do 30 minut po užití přípravku Xarelto, užíjte novou dávku.
- více než 30 minut po užití přípravku Xarelto, novou dávku **neužívejte ani nepodávejte**. Další dávku přípravku Xarelto užíjte nebo podejte v následující plánovanou dobu.

Pokud Vy nebo dítě opakovaně dávku přípravku Xarelto vyplivnete nebo ji po užití vyzvrátíte, kontaktujte lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít nebo podat přípravek Xarelto

- **Pokud užíváte nebo podáváte přípravek Xarelto jednou denně**, užíjte nebo podejte vynechanou dávku přípravku Xarelto tentýž den, jakmile si vzpomenete. Jestliže to není možné, dávku vynechejte. Pak užíjte nebo podejte další dávku přípravku Xarelto následující den. Neužívejte ani nepodávejte více než jednu dávku denně.
- **Pokud užíváte nebo podáváte přípravek Xarelto dvakrát denně:**
 - Vynechaná ranní dávka: Užíjte nebo podejte vynechanou dávku, jakmile si vzpomenete. Dávku můžete užít nebo podat současně s večerní dávkou.
 - Vynechaná večerní dávka: Vynechanou dávku můžete užít nebo podat pouze v tentýž večer. Neužívejte ani nepodávejte dvě dávky následujícího rána.

- **Pokud užíváte nebo podáváte přípravek Xarelto třikrát denně**, vynechanou dávku nenahrazujte. Pokračujte další plánovanou dávkou (každých 8 hodin).

V den následující po vynechání dávky pokračujte v dávkování tak, jak to předepsal lékař, tedy jednou, dvakrát nebo třikrát denně.

Jestliže jste užil(a) nebo podal(a) více přípravku Xarelto, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) nebo podal(a) příliš mnoho perorální suspenze přípravku Xarelto, kontaktujte ihned svého lékaře. Užití nebo podání nadměrného množství přípravku Xarelto zvyšuje riziko krvácení.

Jestliže jste přestal(a) užívat nebo podávat přípravek Xarelto

Užívání nebo podávání přípravku Xarelto nepřerušujte bez předchozí konzultace s lékařem, protože léčí a zabráňuje vzniku závažných komplikací.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání nebo podávání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i Xarelto způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (*šok*). V některých případech toto krvácení nemusí být zřejmé.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás nebo dítěte projeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- **Známky krvácení**

- krvácení do mozku nebo do lebeční dutiny (příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, zvracení, záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažnou naléhavou zdravotní situaci. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc!).
- dlouhotrvající nebo rozsáhlé krvácení.
- výjimečná slabost, únava, bledost, závrať, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudníku nebo angina pectoris.

Lékař Vás nebo Vaše dítě možná bude chtít pečlivě sledovat nebo změni způsob léčby.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémová onemocnění (DRESS syndrom).

Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 osoba z 10 000 lidí).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku.

Frekvence závažných alergických reakcí jsou velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; mohou postihovat až 1 osobu z 10 000 lidí) a méně časté (angioedém a alergický edém; mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí).

Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků zjištěných u dospělých, dětí a dospívajících:

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost

- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém a pohlavním ústrojí (včetně krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení do očního bělma)
- krvácení do tkání nebo tělesných dutin (podlitiny, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení do kůže a pod kůži
- krvácení po operaci
- vytékání krve nebo tekutiny z operační rány
- otok dolních končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede)
- bolest dolních končetin
- horečka
- bolesti žaludku, poruchy trávení, pocit nevolnosti, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou zahrnovat závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolesti hlavy, závratě, mdloby
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních testů

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz výše, možné nežádoucí účinky, které mohou být známkou krvácení)
- krvácení do kloubu vedoucí k bolesti a otoku
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky napomáhající srážení krve)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetření prováděném lékařem)
- vyšetření krve může prokázat zvýšení hladiny bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jater nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- obecně se necítit dobře
- zrychlený srdeční tep
- sucho v ústech
- kopřivka

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000 lidí)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v tříselech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneurysma)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- zvýšený tlak uvnitř svalů na nohách nebo pažích vzniklý po krvácení, který vede k bolesti, otoku, poruše citlivosti, necitlivosti nebo obrně (kompartment syndrom po krvácení)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nžádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Xarelto byly obecně podobné nežádoucím účinkům pozorovaných u dospělých a byly převážně mírné až středně závažné.

Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících častěji:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10 lidí)

- Bolest hlavy
- horečka
- krvácení z nosu

- zvracení

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10 lidí)

- zrychlený srdeční tep
- krevní testy mohou ukázat zvýšenou hladinu bilirubinu (žlučové barvivo)
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, což jsou buňky, které pomáhají srážení krve)
- silné menstruační krvácení

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100 lidí)

- krevní testy mohou ukázat zvýšení hladiny jednoho z druhů bilirubinu (přímý bilirubin, žlučové barvivo)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo dítěte 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xarelto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Doba použitelnosti suspenze po přípravě je 14 dní při pokojové teplotě.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chraňte před mrazem. Po rekonstituci suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xarelto obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna skleněná lahvička obsahuje rivaroxabanum 51,7 mg (100ml lahvička) nebo 103,4 mg (250ml lahvička). Po přípravě obsahuje jeden ml suspenze rivaroxabanum 1 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Kyselina citronová (E 330), hypromelóza (2910), mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karmelózy, natrium-benzoát (E 211) (viz bod 2, „Přípravek Xarelto obsahuje natrium-benzoát a sodík“), sukralóza (E 955), xanthanová klovatina (E 415), sladké krémové aroma (obsahuje aromatické látky, maltodextrin (kukuřičný), propylenglykol (E 1520) a arabskou klovatinu (E 414)).

Jak Xarelto vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xarelto granule pro perorální suspenzi jsou bílé granule ve skleněné lahvičce s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení:

- Pro děti s hmotností **méně než 4 kg**:
Skládací krabička s jednou lahvičkou z hnědého skla (100 ml) obsahující 2,625 g granulí (což odpovídá 51,7 mg rivaroxabanu), dvěma 1ml modrými stříkačkami, jednou 50ml stříkačkou na vodu a jedním adaptérem.
- Pro děti s hmotností **4 kg nebo více**:

Skládací krabička s jednou lahvičkou z hnědého skla (250 ml) obsahující 5,25 g granulí (což odpovídá 103,4 mg rivaroxabanu), dvěma 5ml a dvěma 10ml modrými stříkačkami, jednou 100ml stříkačkou na vodu a jedním adaptérem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Objem jednotlivých dávek upravených na základě tělesné hmotnosti a frekvenci jejich podávání stanoví předepisující lékař. Tyto údaje je třeba před předáním přípravku rodičům, pečovatelům nebo pacientům napsat na krabičku.

Řiďte se pečlivě pokyny uvedenými v brožurce Návod k použití, která je součástí každého balení.

Shlédněte edukační video dostupné prostřednictvím QR kódu zobrazeného na Informační kartě pro pacienta přiložené k léčivému přípravku

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +4723 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM.RRRR}

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

Návod k použití

Návod k použití

Xarelto 1 mg/ml

100ml lahvička s 2,625 g granulí pro přípravu perorální suspenze

Léčivá látka: Rivaroxabanum

Příprava a podávání perorální suspenze (směs granulí a vody)

Slovníček a symboly

- Granule: prášek (dodávaný v lahvičce), který obsahuje aktivní léčivou látku
- Stříkačka na vodu: 50ml stříkačka určená k odměření a přidání 50 ml vody do lahvičky obsahující granule přípravku Xarelto.
- Suspenze: směs granulí a vody (pro podání ústy).
- Modrá stříkačka: stříkačka s modrým pístem k nasátí a podání přípravku Xarelto ústy.



Upozornění: V návodu k použití jsou uvedeny příslušné údaje týkající se upozornění a opatření.



Nahlédněte do návodu k použití.



Chraňte před slunečním světlem.



Chraňte před vlhkostí.



Datum výroby



Použitelnost



Registrační číslo



Číslo šarže



Pouze k perorálnímu podání

Než zahájíte léčbu

- Před prvním použitím i před podáním každé další dávky přípravku Xarelto si pozorně přečtěte všechny části návodu k použití.
- Shlédněte edukační video přístupné prostřednictvím QR kódu uvedeném na Informační kartě pacienta, která je přiložena k tomuto léčivému přípravku.
- Před prvním použitím se ujistěte, že rozumíte pokynům. Pokud jim nerozumíte, obraťte se na lékaře.
- Další údaje o přípravku Xarelto naleznete v příbalové informaci.

Obsah balení

Každá krabička s přípravkem Xarelto obsahuje níže uvedené předměty:



1 lahvičku s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem obsahující granule přípravku Xarelto



1 zabalenou 50ml stříkačku na vodu (pouze k jednorázovému použití)

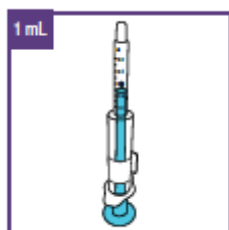
Stříkačka na vodu se používá k nasátí přesného množství vody potřebného k přípravě suspenze přípravku Xarelto.



1 zabalený adaptér lahvičky

Po přidání přesného množství vody do lahvičky s granulemi přípravku Xarelto se adaptér zasune do hrdla lahvičky.

Adaptér lahvičky slouží k připojení modré stříkačky k lahvičce tak, aby bylo možné modrou stříkačkou z lahvičky nasát správné množství suspenze.



2 zabalené 1ml modré stříkačky (1 stříkačka je náhradní):

Modrá stříkačka se používá k podání objemu do **1 ml**.

K podání příslušného objemu suspenze použijte správnou modrou stříkačku. Modré stříkačky mají pod štítkem **červené** tlačítko. To slouží k zafixování nastavení potřebného objemu dávky.

Štítek na modré stříkačce ponechejte na místě, dokud nebudete vyzván(a) k jeho sejmutí.



1 návod k použití (tento dokument)

V návodu k použití je uveden popis přípravy suspenze, nastavení modré stříkačky a zacházení s ní.



1 příbalová informace

V ní jsou uvedeny důležité informace o přípravku Xarelto.



1 Informační karta pro pacienta

Na kartě jsou uvedeny důležité údaje pro případ naléhavých situací.

Kartu má mít pacient neustále u sebe a předložit ji před ošetřením každému lékaři nebo zubnímu lékaři.



Výstražné informace:

Jednotlivé součásti balení **nerozbalujte**, dokud to nebude v pokynech uvedeno.
Přípravek Xarelto **nepoužívejte**, pokud jsou některé předměty rozbalené nebo poškozené.
Přípravek Xarelto **nepoužívejte** po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici.

Upozornění a opatření

- K přípravě suspenze používejte **pouze** neperlivou pitnou vodu, aby se zabránilo tvorbě bublin. Je tedy možné použít:
 - čerstvou vodu z kohoutku nebo
 - neperlivou (nesycenou) minerální vodu.
- Je velice důležité přidat ke granulím v lahvičce přesné množství vody. Jen tak bude zajištěna správná koncentrace přípravku Xarelto.
 - K odměření 50 ml vody použijte stříkačku na vodu, více informací naleznete níže.
 - Množství vody, které má být přidáno do lahvičky, odměřte velice pečlivě.
- Suspenzi lze po přípravě používat po dobu 14 dní, jestliže je uchovávána při pokojové teplotě. Nezapomeňte do příslušného políčka na štítku lahvičky napsat datum použitelnosti suspenze (datum přípravy plus 14 dní).
- **Neuchovávejte** při teplotě nad 30 °C. **Chraňte před mrazem.** Pokud jste suspenzi uchovával(a) v chladničce, nechejte ji před nasátím příslušné dávky ustálit na pokojovou teplotu.
- Při přípravě suspenze ji v lahvičce protřepávejte po dobu **alespoň 60 sekund** a před každým podáním **alespoň 10 sekund**.
- Je nesmírně důležité podávat předepsaný objem dávky přípravku Xarelto.
 - Dbejte na to, abyste znal(a) předepsanou dávku a frekvenci podávání přípravku. Pokud je neznáte, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.
 - Modrou stříkačku pečlivě nastavte v závislosti na předepsaném objemu dávky.
 - Předepsanou dávku podávejte pomocí modré stříkačky. Řiďte se pokyny lékaře ohledně toho,

- kolikrát denně máte podávat předepsanou dávku.
 - Před podáním perorální suspenze zkontrolujte, zda v modré stříkačce nejsou vzduchové bubliny.
- Jestliže Vaše dítě opakovaně neužije celou potřebnou dávku nebo její část vyplivne, obraťte se na dětského lékaře. Ten Vám poradí, jak postupovat dále.
- Mezi podáváním dávek uchovávejte perorální suspenzi mimo dohled a dosah dětí.
- Návod k použití si uschovejte, abyste se k němu později mohl(a) při používání přípravku Xarelto vrátit.

Používání přípravku Xarelto

- Přípravek Xarelto je určen pouze k podání ústy.
- Objem a frekvence podávání přípravku Xarelto závisí na tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Během času se tedy bude měnit, bude-li Vaše dítě přípravek Xarelto užívat po delší dobu.
 - Lékař Vašeho dítěte Vám řekne, jaký je správný objem dávky.
 - **Sami dávku neměňte.**
 - **Vždy** podávejte dítěti objem léku, který mu předepsal jeho lékař. Dbejte na to, aby byla správná dávka napsána v příslušném políčku na vnější straně krabičky. Pokud tyto údaje v políčku nejsou, požádejte dětského lékaře nebo lékárníka, aby příslušné informace poskytl.
- Řiďte se podrobným návodem k použití rozepsaným níže v jednotlivých kapitolkách.
- Dbejte na dodržování pokynů týkajících se podávání:
 - Užívání: Třikrát denně
 - Podávání: Přibližně každých 8 hodin během jídla

1. Příprava perorální suspenze

Krok 1.1: Příprava

Suspenze se připravuje jednou u každého nového balení.

Před přípravou suspenze:



a. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a následně je osušte.



b. Na štítku na krabičce zkontrolujte datum použitelnosti. Lék **nepoužívejte**, pokud má datum použitelnosti prošlé.

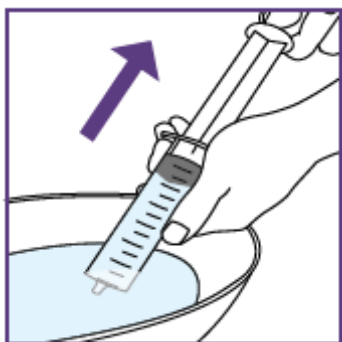
c. Připravte si ještě následující předměty:

- Nádobu s nejméně 150 ml vody:
 - Buď čerstvé vody z kohoutku nebo neperlivé minerální vody.
 - Voda má mít pokojovou teplotu.
- Ubrousek k odsátí přebytečné vody.

Krok 1.2: Naplnění stříkačky potřebným objemem vody

Vždy když otevřete nové balení, použijte pouze nové pomůcky, které jsou součástí tohoto nového balení.

a. Rozbalte stříkačku na vodu.

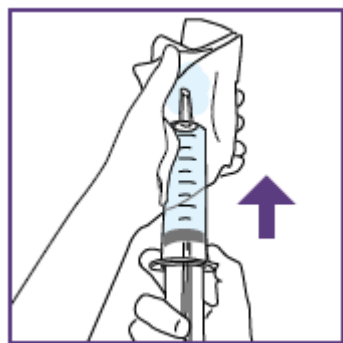


b. Ponořte hrot stříkačky na vodu do nádoby s vodou.

c. Nasajte objem větší než 50 ml.

Toho dosáhnete, když píst stříkačky přitáhnete směrem k sobě. Ujistěte se, že hrot stříkačky zůstane pod hladinou vody po celou dobu. Zabráníte tak vzniku vzduchových bublin ve stříkačce.

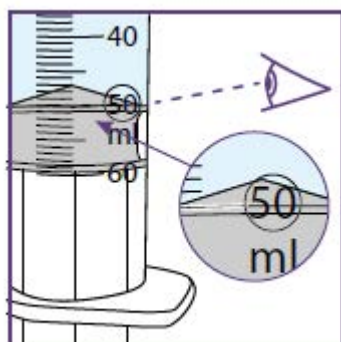
d. Vyjměte stříkačku z vody.



e. Stříkačku na vodu otočte tak, aby hrotem směřovala nahoru.

→ V této pozici se všechny vzduchové bubliny přesunou ke hrotu.

Na stříkačku poklepejte prsty, aby se ke hrotu přesunul i zbytek vzduchových bublin.



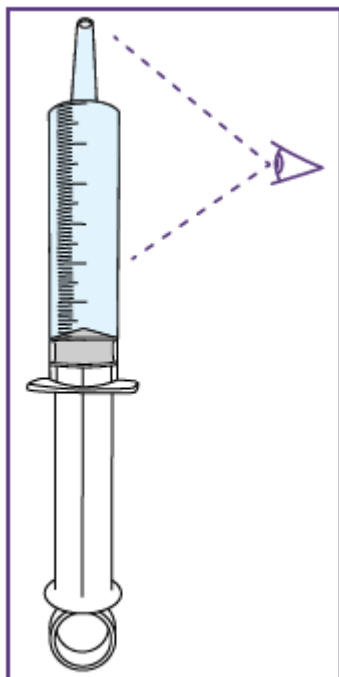
f. Na píst tlačte tak dlouho, až se jeho horní kroužek dostane ke značce 50 ml.

→ Při tlaku na píst může voda unikat z hrotu stříkačky. Tuto přebytečnou vodu je třeba odsát ubrouskem.



Výstražné informace:

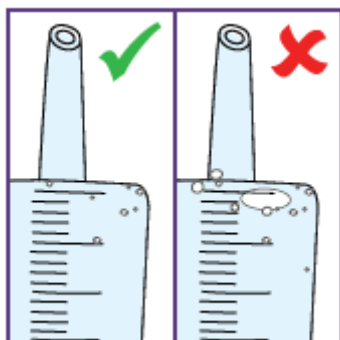
Horní kroužek černého pístu **musí přesně splývat se značkou 50 ml**. Jen tak bude zajištěna správná koncentrace suspenze.



g. Stále držte stříkačku na vodu hrotem směrem nahoru a pečlivě zkontrolujte vodu ve stříkačce:

- zda má správný objem,
- zda v ní nejsou vzduchové bubliny.

Malé vzduchové bublinky nejsou tolik důležité, ale vytvoření větších bublin je závažnější. Pro více informací, co v takovém případě dělat, čtěte níže.



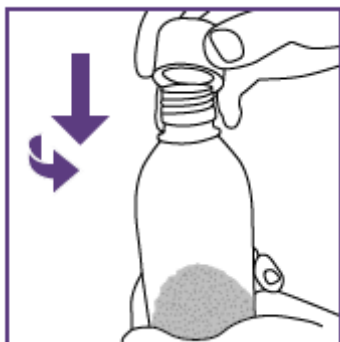
h. Pokud není stříkačka správně naplněna nebo je v ní příliš mnoho vzduchu:

- Stříkačku vyprázdněte.
- Opakujte kroky b. až h.

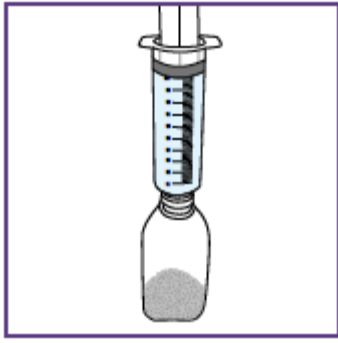
Krok 1.3: Přidání vody ke granulím

a. Jestliže se zdá, že granule v lahvičce tvoří hrudky:

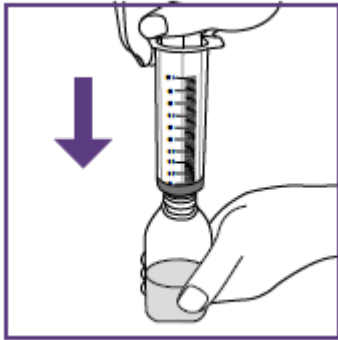
- Lehce na lahvičku poklepejte rukou.
- **Buďte opatrný(á)** – lahvička je skleněná.



b. Z lahvičky odšroubujte dětský bezpečnostní uzávěr (zatlačte směrem dolů a otočte proti směru hodinových ručiček).



c. Naplněnou stříkačku na vodu přiložte na horní okraj hrdla lahvičky.

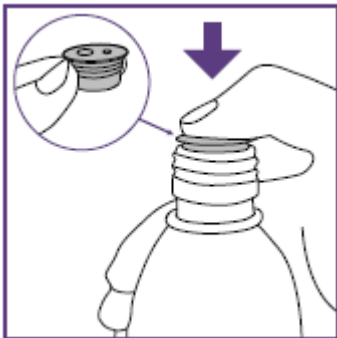


- d. Lahvičku pevně držte.
- e. Pomalu stlačujte píst směrem dolů.
Do lahvičky je nutné vstříknout celý objem vody.
- f. Použitou stříkačku na vodu vyhodte do domácího odpadu.

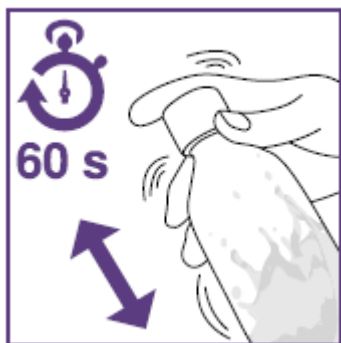
Krok 1.4: Nasazení adaptéru a smísení perorální suspenze

Adaptér se používá k naplnění modré stříkačky suspenzí.

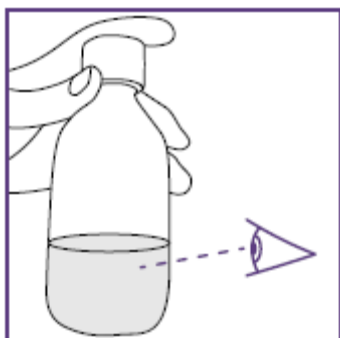
- a. Adaptér lahvičky rozbalte.
- b. Adaptér zcela zatlačte do hrdla lahvičky.



- c. Lahvičku pevně zavřete šroubovacím uzávěrem.

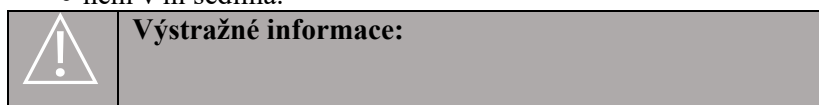


- d. Lahvičku po dobu **nejméně 60 sekund opatrně** protřepávejte.
→ Účelem je dokonalé promísení suspenze.



- e. Přesvědčte se, zda je suspenze dobře promísená:

- nejsou v ní hrudky,
- není v ní sedlina.



Aby se zajistila správná dávka, v suspenzi **nesmí být žádné** hrudky ani sedlina.

- f. **Jestliže** v suspenzi **vidíte hrudky nebo sedlinu**, opakujte kroky d. až f.

→ Pokud nejsou v suspenzi žádné hrudky nebo sedlina, je suspenze připravena k použití.

Do lahvičky nepřidávejte žádnou další vodu.

Doba použitelnosti suspenze je 14 dní při pokojové teplotě.



- g. Datum použitelnosti právě připravené suspenze napište na štítek na lahvičce.

Datum přípravy + 14 dní

Uvedený piktogram je jen příkladem.

2. Nastavení předepsané dávky na nové modré stříkačce

Aby se zabránilo podání nižší nebo vyšší dávky, je potřebná přesná dávka suspenze.

Před odebráním první dávky z lahvičky je nutné nastavit přiloženou modrou stříkačku, a to podle dávky, kterou Vašemu dítěti předepsal jeho lékař. Tyto údaje jsou uvedeny na příslušném místě na krabičce.

Jestliže tam žádné informace uvedeny nejsou, ověřte si je u lékaře dítěte nebo lékárníka.

Po nastavení dávky lze tu samou modrou stříkačku použít k podání všech dávek z lahvičky se suspenzí připravenou v kroku 1.

Jakmile je jednou dávka na modré stříkačce nastavena, nelze ji změnit.

Na modré stříkačce je uvedena stupnice (mililitry, ml).
Stupnice na 1ml modré stříkačce začíná hodnotou 0,2 ml.
Dílky na stupnici jsou v rozsahu 0,1 ml.

Poznámka:

Snímatelný štítek neodstraňujte, dokud k tomu v návodu k použití nedostanete pokyn.

Modrá stříkačka je vybavena **červeným** tlačítkem, které slouží k úpravě objemu. Tlačítko je nejdříve zakryto snímatelným štítkem.

Stisknutím červeného tlačítka je nastaven objem stříkačky, což může být provedeno pouze jednou. **Červené tlačítko netiskněte**, dokud to nebude v pokynech uvedeno.

Po stisknutí **červeného** tlačítka již objem nelze upravit.

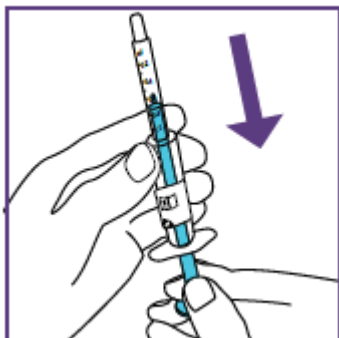


- a. Zkontrolujte dávku zapsanou do příslušného políčka na vnější straně krabičky.

b. Jestliže údaje nejsou uvedeny:

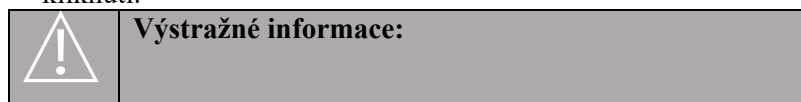
Požádejte o ně lékárníka nebo lékaře.

- c. Podržte modrou stříkačku hrotem nahoru.



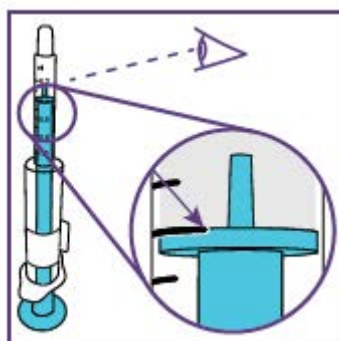
- d. **Pomalou** táhněte za píst, dokud jeho horní okraj nedosáhne značky objemu, který se má podat.

→ Při pohybu pístu uslyšíte u každého stupně nastavení objemu kliknutí.



Výstražné informace:

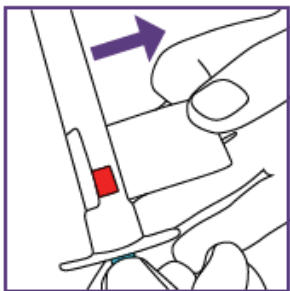
Horní okraj pístu **musí přesně splývat** se správnou značkou objemu, který se má podat.



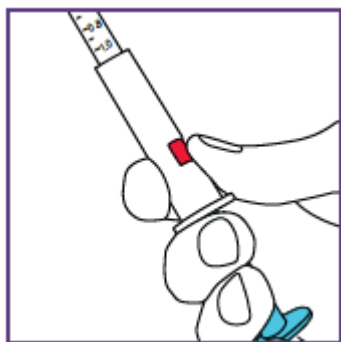
Uvedený piktogram je jen příkladem. Váš objem se může od zobrazeného lišit.

Buďte opatrní a netahejte píst za značku objemu, který se má podat.

Buďte opatrní a při tažení pístu **netlačte** na štítek.



- e. Z modré stříkačky **úplně** sejměte štítek.
→ **Červené** tlačítko k nastavení objemu je nyní zcela viditelné.
- f. Znovu zkontrolujte pozici pístu. Dbejte na to, aby horní okraj pístu přesně splýval se správnou značkou objemu, který se má podat.
- g. **Pokud pozice modrého pístu neodpovídá potřebnému objemu:**
Příslušně ji upravte.

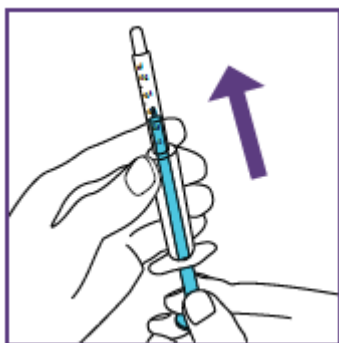


- h. Jestliže pozice modrého pístu souhlasí s požadovaným objemem, stiskem **červeného** tlačítka zafixujte nastavení.
→ Potřebná výše dávky je nyní nastavena.
→ Při stisknutí červeného tlačítka uslyšíte další kliknutí.
Poté již kliknutí nebude slyšet.



Výstražné informace:

Pokud zjistíte, že jste nastavil(a) nesprávnou výši dávky (stiskl(a) jste červené tlačítko, když byl píst v nesprávné pozici), použijte odpovídající náhradní modrou stříkačku.
U nové modré stříkačky opakujte kroky a. až h.



- i. Zatlačte píst směrem vzhůru do modré stříkačky co nejdále.
→ Modrou stříkačku můžete nyní použít.

3. Podávání perorální suspenze

U každého předepsaného podání postupujte podle kroků popsaných níže.

Krok 3.1: Promísení perorální suspenze

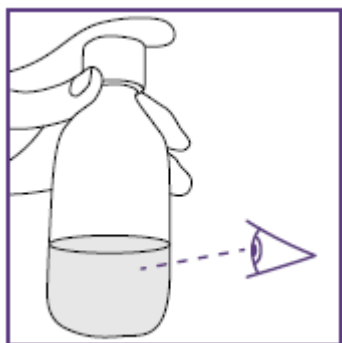


Výstražné informace:

Pokud jste suspenzi uchovával(a) v chladničce, nechte ji ustálit na pokojovou teplotu.



- a. Před podáním každé dávky lahvičku po dobu **nejméně 10 sekund** **opatrně** protřepávejte.
→ Účelem je dokonalé promísení suspenze.



- b. Přesvědčte se, zda je suspenze dobře promísená, tj.:

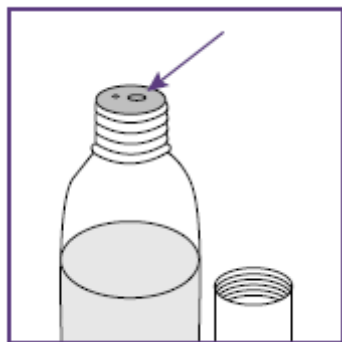
- nejsou v ní hrudky,
- není v ní sedlina.

- c. **Jestliže v suspenzi vidíte hrudky nebo sedlinu:**

Opakujte kroky a. a b.

- d. Protřepáváním může vzniknout pěna.

Nechejte lahvičku stát, dokud se tato pěna nerozpuští.



- e. Odšroubujte uzávěr lahvičky, ale adaptér ponechtejete na vrcholu lahvičky.

Poznámka:

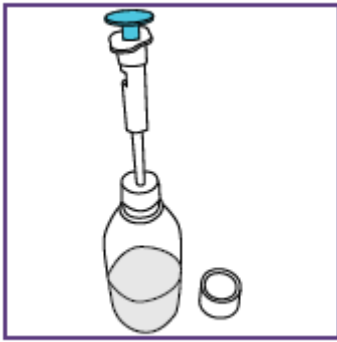
Větší otvor viditelný v adaptéru se používá k připojení modré stříkačky.

Povrch adaptéru lahvičky musí být suchý.

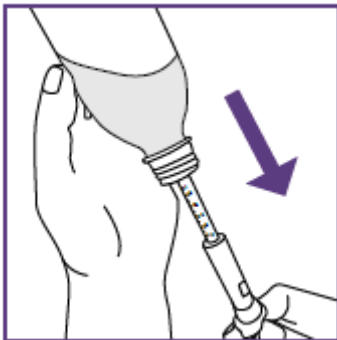
- f. **Pokud je na adaptéru tekutina:**

Tekutinu otřete čistým ubrouskem.

Krok 3.2: Nasátí potřebné dávky

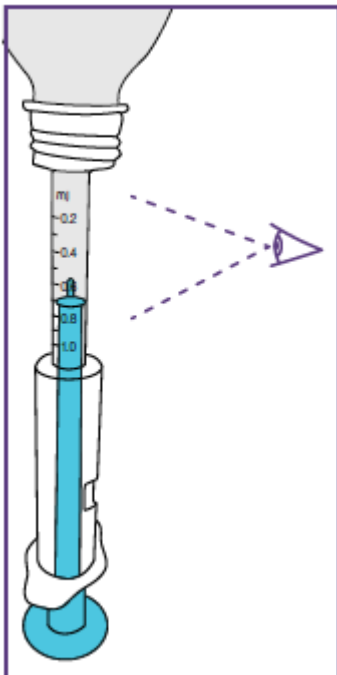


a. Postavte lahvičku do svislé polohy. Hrot modré stříkačky **zcela** zasuňte do většího otvoru v adaptéru.

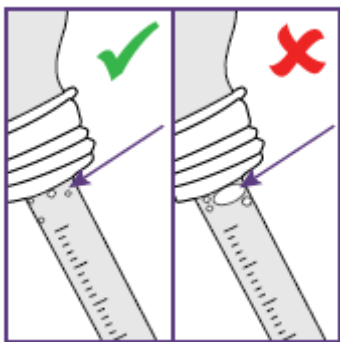


b. Lahvičku otočte dnem vzhůru.

c. **Pomalou** táhněte za modrý píst, dokud se nezastaví (tj. dokud nebude dosaženo nastavené výše dávky).



d. Pečlivě zkontrolujte, zda v modré stříkačce není vzduch. Menší vzduchové bublinky nejsou tolik důležité.

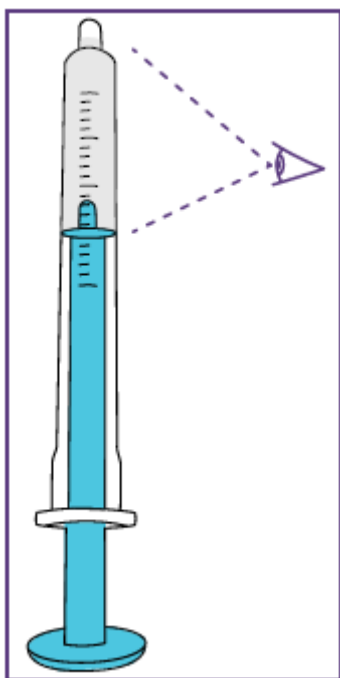


e. Pokud jsou ve stříkačce větší vzduchové bubliny:

- Vstříkněte suspenzi zpět do lahvičky tak, že zatlačíte píst co nejdále do modré stříkačky.
- Opakujte kroky b. až e.

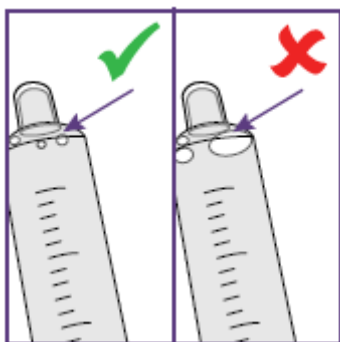
f. Umístěte lahvičku znovu do svislé polohy.

g. **Opatrně** vyjměte modrou stříkačku z adaptéru.



h. Podržte modrou stříkačku hrotem nahoru a zkontrolujte:

- zda je hrot modré stříkačky naplněný,
- zda jste modrou stříkačku naplnil(a) správnou dávkou,
- zda ve stříkačce nejsou velké vzduchové bubliny.



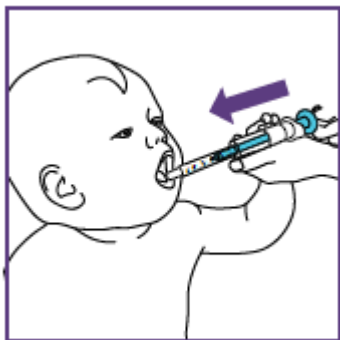
i. Pokud jsou ve stříkačce větší vzduchové bubliny nebo se vzduch zachytil v hrotu:

- Zasaňte hrot modré stříkačky znovu plně do většího otvoru v adaptéru.
- Vstříkněte suspenzi zpět do lahvičky tak, že zatlačíte píst co nejdále do modré stříkačky.
- Opakujte kroky b. až i, dokud nejsou žádné větší vzduchové bubliny viditelné.

j. Lahvičku zavřete šroubovacím uzávěrem.

Suspenzi podejte okamžitě po naplnění modré stříkačky (krok 3.3).

Krok 3.3: Podání předepsané dávky



- a. Vložte modrou stříkačku pacientovi do úst.
- b. Nasměrujte hrot stříkačky do tváře, aby pacient mohl přípravek přirozeně spolknout.
- c. **Pomalou** tlačte píst směrem dolů, dokud se nezastaví (modrá stříkačka je zcela prázdná).
- d. Dbejte na to, aby pacient spolkl celou dávku.



Výstražné informace:

Pacient musí spolknout celou dávku léku.

Pokud pacient dávku opakovaně nespolkne úplně nebo pokud zvrací, požádejte lékaře o další pokyny.



- e. Snažte se, aby pacient vypil jednu typickou dávku tekutiny.
 - Například u dítěte do 6 měsíců by mohlo jít zhruba o 20 ml.
 - Může být i kojením

4. Čištění a uchování

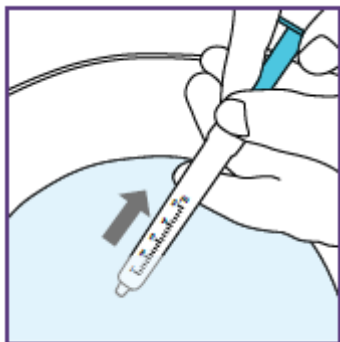
Modrou stříkačku je nutné čistit po každém podání přípravku.

Při čištění prostředku dodržujte postup v níže uvedených krocích. K dokonalému vyčištění jsou nutné celkem **tři** cykly čištění.

Než začnete, k provedení kroku 4.1 budete potřebovat tyto pomůcky:

- dvě nádoby (například šálek nebo misku)
 - jednu nádobu naplněnou pitnou vodou
 - jednu prázdnou nádobu

Krok 4.1: Čištění




- a. Ponořte hrot modré stříkačky do nádoby s vodou.
- b. Nasajte do stříkačky vodu, až se píst zastaví.



- c. Vyprázdněte modrou stříkačku do připravené prázdné nádoby.

- d. Kroky a. až c. opakujte **ještě dvakrát**.
- e. Po vyčištění zatlačte píst zpět, až se zastaví.
- f. Vnější povrch stříkačky otřete čistým ubrouskem.

	Výstražné informace:
<ul style="list-style-type: none">▪ Modrou stříkačku nemyjte v myčce na nádobí.▪ Modrou stříkačku za žádných okolností nevyvařujte.	

Krok 4.2: Uchovávání

- a. Až do následujícího použití uchovávejte modrou stříkačku na čistém a suchém místě, např. uchovávejte v krabičce přípravku Xarelto, která Vám byla vydána. Chraňte ji před slunečním světlem.

	Výstražné informace:
---	-----------------------------

Modrou stříkačku **můžete používat až po dobu 14 dní**.

- b. Suspenzi uchovávejte při teplotě do 30 °C.

	Výstražné informace:
---	-----------------------------

Suspenzi **chráňte před mrazem**.

Připravená suspenze je při pokojové teplotě stabilní po dobu až 14 dní (datum přípravy plus 14 dní).

Uchovávejte přípravek Xarelto mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte připravenou suspenzi ve svislé poloze.

5. Likvidace

Veškerý nepoužitý lék nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití

Pokyny pro použití

Xarelto 1 mg/ml

250ml lahvička s 5,25 g granulí pro přípravu perorální suspenze

Léčivá látka: Rivaroxabanum

Příprava a podávání perorální suspenze (směs granulí a vody)

Slovníček a symboly

- Granule: prášek (dodávaný v lahvičce), který obsahuje aktivní léčivou látku.
- Stříkačka na vodu: 100ml stříkačka určená k odměření a přidání 100 ml vody do lahvičky obsahující granule přípravku Xarelto.
- Suspenze: směs granulí a vody (pro podání ústy).
- Modrá stříkačka: stříkačka s modrým pístem k nasátí a podání přípravku Xarelto ústy.



Upozornění: V návodu k použití jsou uvedeny příslušné údaje týkající se upozornění a opatření.



Nahlédněte do návodu k použití.



Chraňte před slunečním světlem.



Chraňte před vlhkostí.



Datum výroby



Použitelnost



Registrační číslo



Číslo šarže



Pouze k perorálnímu podání

Než zahájíte léčbu

- Před prvním použitím i před podáním každé další dávky přípravku Xarelto si pozorně přečtete všechny části návodu k použití.
- Shlédněte edukační video přístupné prostřednictvím QR kódu uvedeném na Informační kartě pacienta, která je přiložena k tomuto léčivému přípravku.
- Před prvním použitím se ujistěte, že rozumíte pokynům. Pokud jim nerozumíte, obraťte se na lékaře.
- Další údaje o přípravku Xarelto naleznete v příbalové informaci.

Obsah balení

Každá krabička s přípravkem Xarelto obsahuje níže uvedené předměty:



1 lahvičku s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem obsahující granule přípravku Xarelto



1 zabalenou 100ml stříkačku na vodu (pouze k jednorázovému použití)

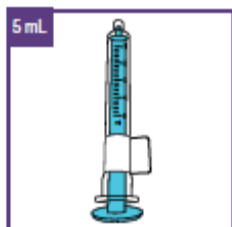
Stříkačka na vodu se používá k nasátí přesného množství vody potřebného k přípravě suspenze přípravku Xarelto.



1 zabalený adaptér lahvičky

Po přidání přesného množství vody do lahvičky s granulemi přípravku Xarelto se adaptér zasune do hrdla lahvičky.

Adaptér lahvičky slouží k připojení modré stříkačky k lahvičce tak, aby bylo možné modrou stříkačkou z lahvičky nasát správné množství suspenze.



2 zabalené 5ml modré stříkačky (1 stříkačka je náhradní)

Modrá stříkačka se používá k podání objemu do **5 ml**.



2 zabalené 10ml modré stříkačky (1 stříkačka je náhradní)

Modrá stříkačka se používá k podání objemu v rozmezí od 5 ml do 10 ml.

K podání příslušného objemu suspenze použijte správnou modrou stříkačku. Modré stříkačky mají pod štítkem **červené** tlačítko. To slouží k zafixování nastavení potřebného objemu dávky.

Štítek na modré stříkačce ponechejte na místě, dokud nebudete vyzván(a) k jeho sejmutí.



1 návod k použití (tento dokument)

V návodu k použití je uveden popis přípravy suspenze, nastavení modré stříkačky a zacházení s ní.



1 příbalová informace

V ní jsou uvedeny důležité informace o přípravku Xarelto.



1 Informační karta pro pacienta

Na kartě jsou uvedeny důležité údaje pro případ naléhavých situací.

Kartu má mít pacient neustále u sebe a předložit ji před ošetřením každému lékaři nebo zubnímu lékaři.



Výstražné informace:

Jednotlivé součásti balení **nerozbalujte**, dokud to nebude v pokynech uvedeno.
Přípravek Xarelto **nepoužívejte**, pokud jsou některé předměty rozbalené nebo poškozené.
Přípravek Xarelto **nepoužívejte** po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici.

Upozornění a opatření

- K přípravě suspenze používejte **pouze** neperlivou pitnou vodu, aby se zabránilo tvorbě bublin. Je tedy možné použít:
 - čerstvou vodu z kohoutku nebo
 - neperlivou (nesycenou) minerální vodu.
- Je velice důležité přidat ke granulím v lahvičce přesné množství vody. Jen tak bude zajištěna správná koncentrace přípravku Xarelto.
 - K odměření 100 ml vody použijte stříkačku na vodu, více informací naleznete níže.
 - Množství vody, které má být přidáno do lahvičky, odměřte velice pečlivě.
- Suspenzi lze po přípravě používat po dobu 14 dní, jestliže je uchovávána při pokojové teplotě. Nezapomeňte do příslušného políčka na štítku lahvičky napsat datum použitelnosti suspenze (datum

přípravy plus 14 dní).

- **Neuchovávejte** při teplotě nad 30 °C. **Chraňte před mrazem.**
Pokud jste suspenzi uchovával(a) v chladničce, nechejte ji před nasátím příslušné dávky ustálit na pokojovou teplotu.
- Při prvotní přípravě protřepávejte suspenzi po dobu **alespoň 60 sekund.**
- Protřepávejte suspenzi v lahvičce před každým podáním **alespoň 10 sekund.**
- Je nesmírně důležité podávat předepsaný objem dávky přípravku Xarelto.
 - Dbejte na to, abyste znal(a) předepsanou dávku a frekvenci podávání přípravku. Pokud je neznáte, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.
 - Modrou stříkačku pečlivě nastavte v závislosti na předepsaném objemu dávky.
 - Předepsanou dávku podávejte pomocí modré stříkačky Řiďte se doporučením lékaře ohledně toho, kolikrát denně byste měli předepsanou dávku podat.
 - Před podáním perorální suspenze zkontrolujte, zda v modré stříkačce nejsou vzduchové bubliny.
- Jestliže Vaše dítě opakovaně neužije celou potřebnou dávku nebo její část vyplivne, obraťte se na dětského lékaře. Ten Vám poradí, jak postupovat dále.
- Mezi podáváním dávek uchovávejte perorální suspenzi mimo dohled a dosah dětí.
- Návod k použití si uschovejte, abyste se k němu později mohl(a) při používání přípravku Xarelto vrátit.

Používání přípravku Xarelto

- Přípravek Xarelto je určen pouze k podání ústy.
- Objem a frekvence podávání přípravku Xarelto závisí na tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Během času se tedy bude měnit, bude-li Vaše dítě přípravek Xarelto užívat po delší dobu.
 - Lékař Vašeho dítěte Vám řekne, jaký je správný objem dávky a frekvence podávání.
 - Sami dávku neměňte.
 - **Vždy** podávejte dítěti objem léku, který mu předepsal jeho lékař. Dbejte na to, aby byla správná dávka a frekvence podávání napsána v příslušném políčku na vnější straně krabičky. Pokud tyto údaje v políčku nejsou, požádejte dětského lékaře nebo lékárníka, aby příslušné informace poskytl.
- Řiďte se podrobným návodem k použití rozepsaným níže v jednotlivých kapitolkách.
- Dbejte na dodržování pokynů týkajících se podávání:

Užívání	Čas podávání	Časové rozmezí mezi podávanými dávkami
Jednou denně	Během krmení nebo během jídla	Přibližně každých 24 hodin
Dvakrát denně		Přibližně každých 12 hodin
Třikrát denně		Přibližně každých 8 hodin

1. Příprava perorální suspenze

Krok 1.1: Příprava

Suspenze se připravuje u každého nového balení jednou.
Před přípravou suspenze:



a. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a následně je osušte.



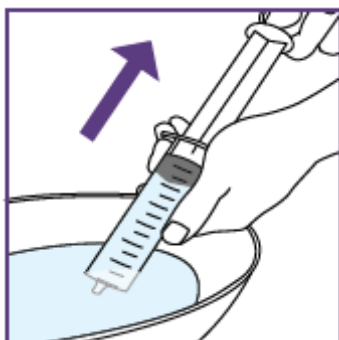
b. Na štítku na krabici zkontrolujte datum použitelnosti. Lék **nepoužívejte**, pokud má datum použitelnosti prošlé.

c. Připravte si ještě následující předměty:

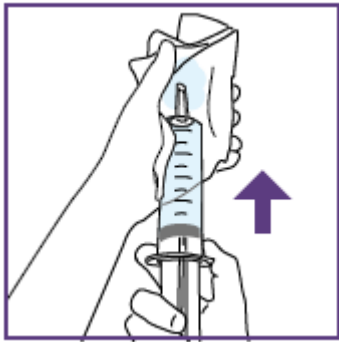
- Nádobu s nejméně 150 ml vody:
 - Buď čerstvé vody z kohoutku nebo neperlivé minerální vody.
 - Voda má mít pokojovou teplotu.
- Ubrousek k odsátí přebytečné vody.

Krok 1.2: Naplnění stříkačky potřebným objemem vody

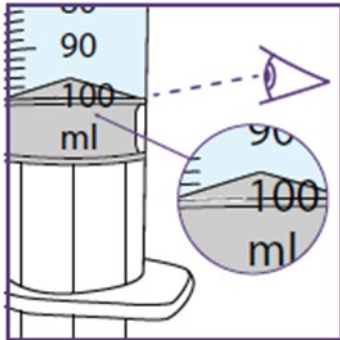
Vždy když otevřete nové balení, použijte pouze nové pomůcky, které jsou součástí tohoto nového balení.



- a. Rozbalte stříkačku na vodu.
- b. Ponořte hrot stříkačky na vodu do nádoby s vodou.
- c. Nasajte objem větší než 100 ml. Toho dosáhnete, když píst stříkačky přitáhnete směrem k sobě. Ujistěte se, že hrot stříkačky zůstane pod hladinou vody po celou dobu. Zabráníte tak vzniku vzduchových bublin ve stříkačce.
- d. Vyjměte stříkačku z vody.



- e. Stříkačku na vodu otočte tak, aby hrotem směřovala nahoru.
→ V této pozici se všechny vzduchové bubliny přesunou ke hrotu.
Na stříkačce poklepejte prsty, aby se ke hrotu přesunul i zbytek vzduchových bublin.

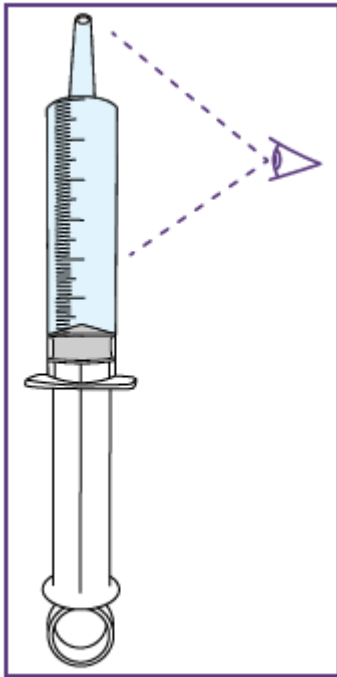


- f. Na píst tlačte tak dlouho, až se jeho horní kroužek dostane ke značce 100 ml.
→ Při tlaku na píst může voda unikat z hrotu stříkačky.
Tuto přebytečnou vodu je třeba odsát ubrouskem.



Výstražné informace:

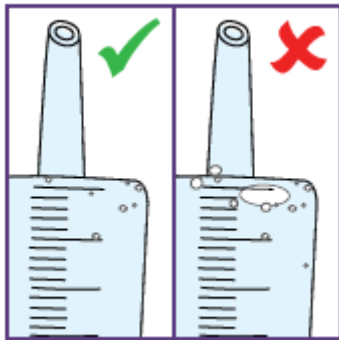
Horní kroužek černého pístu **musí přesně splývat se značkou 100 ml**. Jen tak bude zajištěna správná koncentrace suspenze.



g. stále držte stříkačku na vodu hrotem směrem nahoru a pečlivě zkontrolujte vodu ve stříkačce:

- zda má správný objem,
- zda v ní nejsou vzduchové bubliny.

Malé vzduchové bublinky nejsou tolik důležité, ale vytvoření větších bublin je závažnější. Pro více informací, co v takovém případě dělat, čtěte níže.



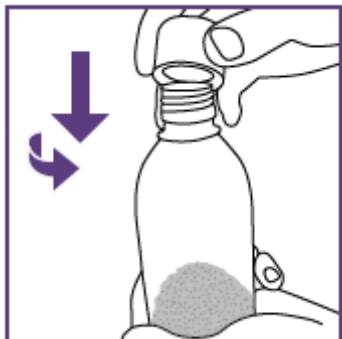
h. **Pokud není stříkačka správně naplněna nebo je v ní příliš mnoho vzduchu:**

- Stříkačku vyprázdněte.
- Opakujte kroky b. až h.

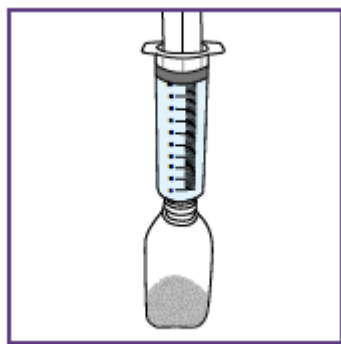
Krok 1.3: Přidání vody ke granulím

a. Jestliže se zdá, že granule v lahvičce tvoří hrudky:

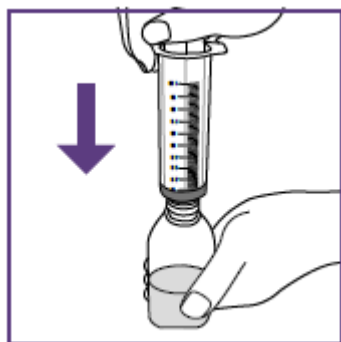
- Lehce na lahvičku poklepejte rukou.
- **Bud'te opatrný(á)** – lahvička je skleněná.



b. Z lahvičky odšroubujte dětský bezpečnostní uzávěr (zatlačte směrem dolů a otočte proti směru hodinových ručiček).



c. Naplněnou stříkačku na vodu přiložte na horní okraj hrdla lahvičky.



d. Lahvičku pevně držte.

e. Pomalu stlačujte píst směrem dolů.

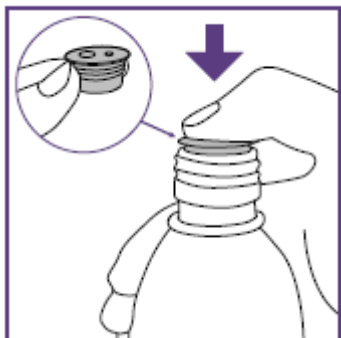
Do lahvičky je nutné vstříknout celý objem vody.

f. Použitou stříkačku na vodu vyhoďte do domácího odpadu.

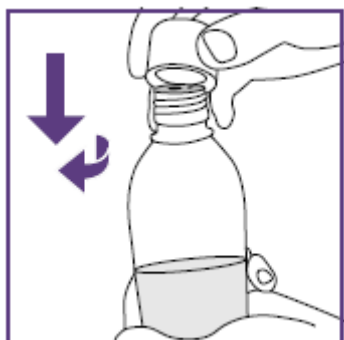
Krok 1.4: Nasazení adaptéru a smísení perorální suspenze

Adaptér se používá k naplnění modré stříkačky suspenzí.

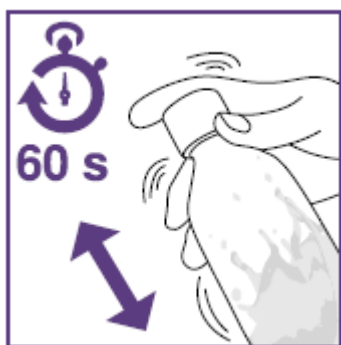
- a. Adaptér lahvičky rozbalte.
- b. Adaptér zcela zatlačte do hrdla lahvičky.



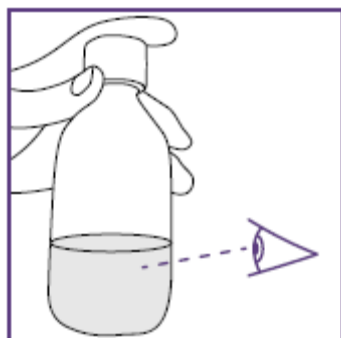
- c. Lahvičku pevně zavřete šroubovacím uzávěrem.



- d. Lahvičku po dobu **nejméně 60 sekund** opatrně protřepávejte.
→ Účelem je dokonalé promísení suspenze.



- e. Přesvědčte se, zda je suspenze dobře promísená:
 - nejsou v ní hrudky,
 - není v ní sedlina.



	Výstražné informace:
--	-----------------------------

Aby se zajistila správná dávka, v suspenzi **nesmí být žádné** hrudky ani sedlina.

f. Jestliže v suspenzi **vidíte hrudky nebo sedlinu**, opakujte kroky d. až f.

→ Jakmile hrudky nebo sedlina zmizí, suspenze je připravena k použití.

Do lahvičky nepřidávejte žádnou další vodu.

Doba použitelnosti suspenze je 14 dní při pokojové teplotě.



g. Datum použitelnosti právě připravené suspenze napište na štítek na lahvičce.

Datum přípravy + 14 dní

Uvedený piktogram je jen příkladem.

2. Nastavení předepsané dávky (u každé nové modré stříkačky)

Aby se zabránilo podání nižší nebo vyšší dávky, je potřebná přesná dávka suspenze.

Před odebráním první dávky z lahvičky je nutné **jednou** nastavit přiloženou modrou stříkačku, a to podle dávky, kterou Vašemu dítěti předepsal jeho lékař. Tyto údaje jsou uvedeny na příslušném místě na krabičce. Jestliže tam žádné informace uvedeny nejsou, ověřte si je u lékaře dítěte nebo lékárníka.

Po nastavení dávky lze stejnou modrou stříkačku použít k podání všech dávek z lahvičky se suspenzí připravenou v kroku 1.

Jakmile je jednou dávka na modré stříkačce nastavena, nelze ji změnit.

Krok 2.1: Výběr vhodné modré stříkačky

Součástí balení jsou dávkovací prostředky o různé kapacitě:

Modré stříkačky o objemu 5 ml pro dávky od 1 ml do 5 ml

Modré stříkačky o objemu 10 ml pro dávky od 5 ml do 10 ml

a. Na základě dávky, kterou dítěti předepsal lékař, zvolte vhodnou modrou stříkačku.

Zbývající modré stříkačky nebudete potřebovat.

b. Modrou stříkačku rozbalte.

Poznámka:

Snímatelný štítek neodstraňujte, dokud k tomu v návodu k použití nedostanete pokyn.

Modrá stříkačka je vybavena **červeným** tlačítkem, které slouží k úpravě objemu. Tlačítko je nejdříve zakryto snímatelným štítkem. Stisknutím červeného tlačítka je nastaven objem stříkačky, což může být provedeno pouze jednou. **Červené tlačítko netiskněte**, dokud to nebude v návodu k použití uvedeno.

Po stisknutí **červeného** tlačítka již objem nelze upravit.

Krok 2.2: Nastavení potřebné dávky na nové modré stříkačce

Na modré stříkačce je uvedena stupnice (mililitry, ml).

Stupnice na 5ml modré stříkačce začíná hodnotou 1 ml. Dílky na stupnici jsou v rozsahu 0,2 ml.

Stupnice na 10ml modré stříkačce začíná hodnotou 2 ml. Dílky na stupnici jsou v rozsahu 0,5 ml.



- a. Zkontrolujte dávku zapsanou do příslušného políčka na vnější straně krabičky.

Poznámka:

Pro předepsané dávky větší než 10 ml použijte 10ml modrou stříkačku následovně:

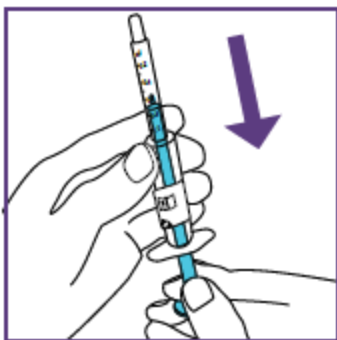
Dávka 15 ml: 2 x 7,5 ml modrou stříkačkou

Dávka 20 ml: 2 x 10 ml modrou stříkačkou

- b. **Jestliže údaje o dávkování nejsou uvedeny:**

Požádejte o ně lékárníka nebo lékaře.

- c. Podržte modrou stříkačku hrotem nahoru.



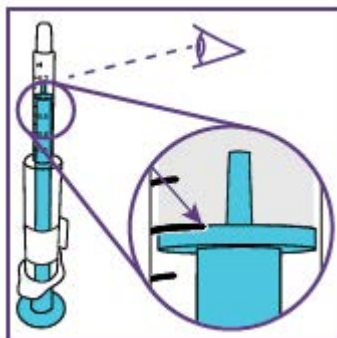
- d. **Pomalou** táhněte za píst, dokud jeho horní okraj nedosáhne značky objemu, který se má podat.

→ Při pohybu pístu uslyšíte u každého stupně nastavení objemu kliknutí.



Výstražné informace:

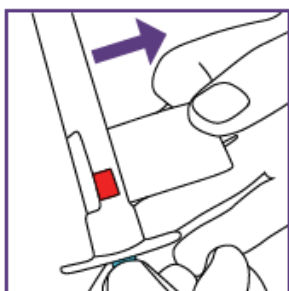
Horní okraj pístu **musí přesně splývat** se správnou značkou objemu, který se má podat.



Uvedený pictogram je jen příkladem. Váš objem se může od zobrazeného lišit.

Bud'te opatrní a netahejte píst za značku objemu, který se má podat.

Bud'te opatrní a při tažení pístu **netlačte** na štítek.

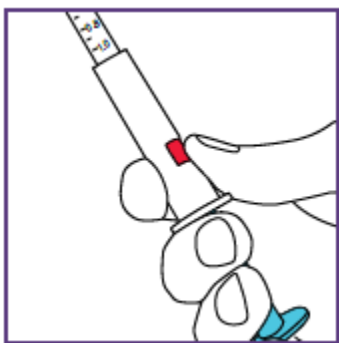


- e. Z modré stříkačky **úplně** sejměte štítek.

→ **Červené** tlačítko k nastavení objemu je nyní zcela viditelné.

- f. Znovu zkontrolujte pozici pístu. Dbejte na to, aby horní okraj pístu přesně splýval se správnou značkou objemu, který se má podat.

- g. **Pokud pozice modrého pístu neodpovídá potřebnému objemu:** Příslušně ji upravte.



h. Jestliže pozice modrého pístu souhlasí s požadovaným objemem, stiskem **červeného** tlačítka zafixujete nastavení.

→ Potřebná výše dávky je nyní nastavena.

→ Při stisknutí červeného tlačítka uslyšíte další kliknutí.

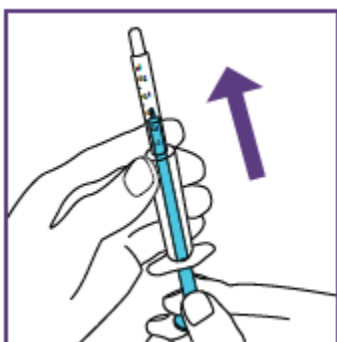
Poté již kliknutí nebude slyšet.



Výstražné informace:

Pokud zjistíte, že jste nastavil(a) nesprávnou výši dávky (stiskl(a) jste červené tlačítko, když byl píst v nesprávné pozici) použijte odpovídající náhradní modrou stříkačku.

U nové modré stříkačky opakujte kroky a. až h.



i. Zatlačte píst směrem vzhůru do modré stříkačky co nejdále.

→ Modrou stříkačku můžete nyní použít.

3. Podávání perorální suspenze

U každého předepsaného podání postupujte podle kroků popsaných níže.

Krok 3.1: Promísení perorální suspenze



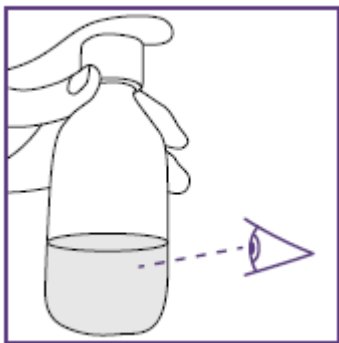
Výstražné informace:

Pokud jste suspenzi uchovával(a) v chladničce, nechejte ji ustálit na pokojovou teplotu.



a. Před podáním každé dávky lahvičku po dobu **nejméně 10 sekund** opatrně protřepávejte.

→ Účelem je dokonalé promísení suspenze.



b. Přesvědčte se, zda je suspenze dobře promísena, tj.:

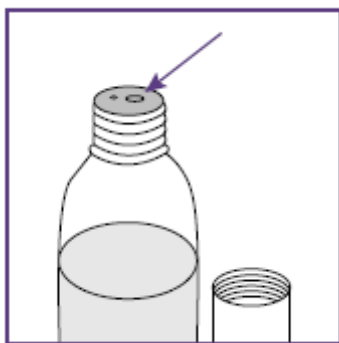
- nejsou v ní hrudky,
- není v ní sedlina.

c. **Jestliže v suspenzi vidíte hrudky nebo sedlinu:**

Opakujte kroky a. a b.

d. Protřepáváním může vzniknout pěna.

Nechejte lahvičku stát, dokud se tato pěna nerozpustí.



e. Odšroubujte uzávěr lahvičky, ale adaptér ponechejte na vrcholu lahvičky.

Poznámka:

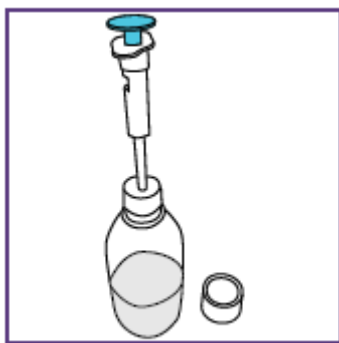
Větší otvor viditelný v adaptéru se používá k připojení modré stříkačky.

Povrch adaptéru lahvičky musí být suchý.

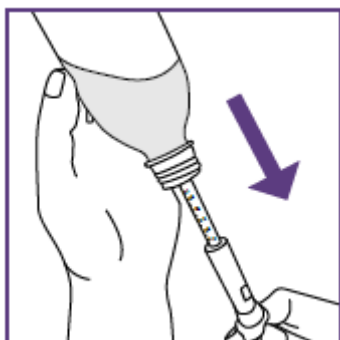
f. **Pokud je na adaptéru tekutina:**

Tekutinu otřete čistým ubrouskem.

Krok 3.2: Nasátí potřebné dávky

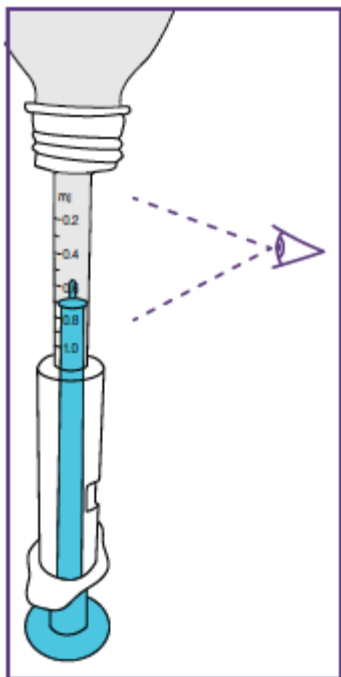


a. Postavte lahvičku do svislé polohy. Hrot modré stříkačky **zcela** zasuňte do většího otvoru v adaptéru.

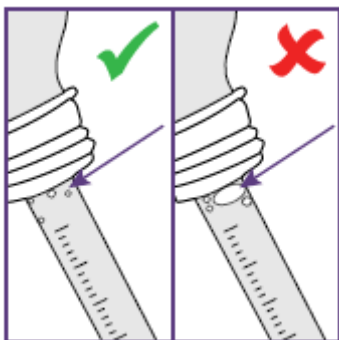


b. Lahvičku otočte dnem vzhůru.

c. **Pomalou** táhněte za modrý píst, dokud se nezastaví (tj. dokud nebude dosaženo nastavené výše dávky).



d. Pečlivě zkontrolujte, zda v modré stříkačce není vzduch. Menší vzduchové bublinky nejsou tolik důležité.

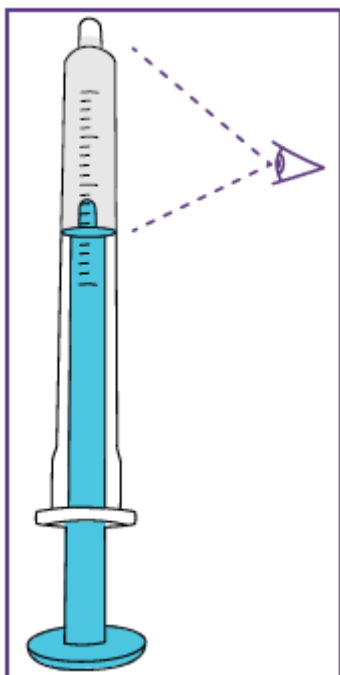


e. Pokud jsou ve stříkačce větší vzduchové bubliny:

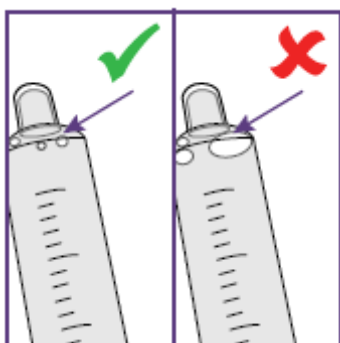
- Vstříkněte suspenzi zpět do lahvičky tak, že zatlačíte píst co nejdále do modré stříkačky.
- Opakujte kroky b. až e.

f. Umístěte lahvičku znovu do svislé polohy.

g. **Opatrně** vyjměte modrou stříkačku z adaptéru.



- h. Podržte modrou stříkačku hrotem nahoru a zkontrolujte:
- zda je hrot modré stříkačky naplněný,
 - zda jste modrou stříkačku naplnil(a) správnou dávkou,
 - zda ve stříkačce nejsou velké vzduchové bubliny.

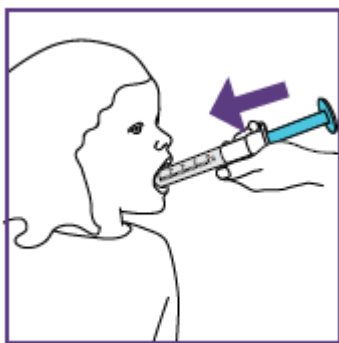


- i. **Pokud jsou ve stříkačce větší vzduchové bubliny nebo se vzduch zachytil v hrotu:**

- Zasuňte hrot modré stříkačky znovu plně do příslušného otvoru v adaptéru.
- Vstříkněte suspenzi zpět do lahvičky tak, že zatlačíte píst co nejdále do modré stříkačky.
- Opakujte kroky b. až i, dokud nejsou žádné větší vzduchové bubliny viditelné.

- j. Lahvičku zavřete šroubovacím uzávěrem.
Suspenzi podejte okamžitě po naplnění modré stříkačky (krok 3.3).

Krok 3.3: Podání předepsané dávky



- a. Vložte modrou stříkačku pacientovi do úst.
- b. Nasměrujte hrot stříkačky do tváře, aby pacient mohl přípravek přirozeně spolknout.
- c. **Pomalou** tlačte píst směrem dolů, dokud se nezastaví (modrá stříkačka je zcela prázdná).
- d. Dbejte na to, aby pacient spolkl celou dávku.



Výstražné informace:

Pacient musí spolknout celou dávku léku.

Pokud pacient dávku opakovaně nespolkne úplně nebo pokud zvrací, požádejte lékaře o další pokyny.



- e. Snažte se, aby pacient vypil jednu typickou dávku tekutiny.
 - Například u dítěte do 6 měsíců by mohlo jít zhruba o 20 ml.
 - Může být i kojením.
 - U dospívajícího by se mohlo jednat o objem až 240 ml.

4. Čištění a uchování

Modrou stříkačku je nutné čistit po každém podání přípravku.

Při čištění prostředku dodržujte postup v níže uvedených krocích. K dokonalému vyčištění jsou nutné celkem **tři** cykly čištění.

Než začnete, k provedení kroku 4.1 budete potřebovat tyto pomůcky:

- dvě nádoby (například šálek nebo misku)
 - jednu nádobu naplněnou pitnou vodou
 - jednu prázdnou nádobu

Krok 4.1: Čištění




- a. Ponořte hrot modré stříkačky do nádoby s vodou.
- b. Nasajte do stříkačky vodu, až se píst zastaví.



- c. Vyprázdněte modrou stříkačku do připravené prázdné nádoby.

- d. Kroky a. až c. opakujte **ještě dvakrát**.
- e. Po vyčištění zatlačte píst zpět, až se zastaví.
- f. Vnější povrch stříkačky otřete čistým ubrouskem.

	Výstražné informace:
<ul style="list-style-type: none">▪ Modrou stříkačku nemyjte v myčce na nádobí.▪ Modrou stříkačku za žádných okolností nevyvařujte.	

Krok 4.2: Uchovávání

Až do následujícího použití uchovávejte modrou stříkačku na čistém a suchém místě, např. uchovávejte v krabičce přípravku Xarelto, která Vám byla vydána.

Chraňte ji před slunečním světlem.

	Výstražné informace:
---	-----------------------------

Modrou stříkačku **můžete používat až po dobu 14 dní**.

Suspenzi uchovávejte při teplotě do 30 °C.

	Výstražné informace:
---	-----------------------------

Suspenzi **chraňte před mrazem**.

Připravená suspenze je při pokojové teplotě stabilní po dobu až 14 dní (datum přípravy plus 14 dní).

Uchovávejte přípravek Xarelto mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte připravenou suspenzi ve svislé poloze.

5. Likvidace

Veškerý nepoužitý lék nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) rivaroxabanu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Z pohledu dostupného kumulativního hodnocení informací o předávkování, které bylo provedeno během intervalu tohoto hlášení, byly hlášeny nové informace o nejvyšších požitých dávkách rivaroxabanu. Jelikož riziko krvácení souvisejícího s předávkováním vyžaduje klinické sledování (což bylo začleněno do bodu předávkování CCDS), výbor PRAC považuje tuto informaci za užitečnou pro předepisující lékaře. PRAC dospěl k názoru, že informace o přípravcích obsahujících rivaroxaban by měly být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se rivaroxabanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku (přípravků) s rivaroxabanem zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu (změny) v registraci výše uvedeného přípravku.