|  |
| --- |
| Tento dokument představuje schválené informace o přípravku Rivaroxaban Accord se změnami v textech, které byly provedeny od předchozí procedury a dopadem do informací o přípravku (EMA/R/0000249659) a které jsou vyznačeny revizemi.  Další informace k tomuto léčivému přípravku naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rivaroxaban-accord> |

**PŘÍLOHA I**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 27,90 mg laktózy (jako monohydrátu) viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Světle žluté kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IL4“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord 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 zvážením 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 trvající déle než 24 měsíců jsou omezené (viz bod 5.1).

Léčbu rivaroxabanem 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 Rivaroxaban Accord 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75‑100 mg ASA.

U pacientů po úspěšném revaskularizačním výkonu na dolní končetině (chirurgickém nebo endovaskulárním včetně hybridních výkonů) z důvodu symptomatického PAD by léčba neměla být zahájena, dokud není dosaženo hemostázy (viz bod 5.1).

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

• *AKS, ICHS/PAD*

*Současné podávání s protidestičkovou léčbou*

U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Rivaroxaban Accord 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu.

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu v dávce 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s duální protidestičkovou léčboubyla hodnocena pouze u pacientů

* s nedávným AKS v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin (viz bod 4.1) a
* po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD v kombinaci s ASA a případně s krátkodobým užíváním klopidogrelu (viz body 4.4 a 5.1).

*Vynechaná dávka*

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 vitaminu K (VKA) na rivaroxaban*

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

*Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K (VKA)*

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

U pacientů, kteří jsou převáděni z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K, by měli být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota INR ≥ 2,0. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitaminu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak antagonisty vitaminu K, by nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je přípravek Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban*

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxabanem 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 nefrakciovaný heparin).

*Převod z rivaroxabanu na parenterálně podávaná antikoagulancia*

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

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. Rivaroxaban Accord 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*

Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Rivaroxaban Accord dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 bod 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 trazitorní 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 rivaroxabanu v dávce 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin.

U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v dávce 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s ASA.

U pacientů po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD byla zkoumána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu dvakrát denně v kombinaci se samotnou protidestičkovou léčbou ASA nebo ASA plus krátkodobě podávaným klopidogrelem. V případě potřeby by duální protidestičková léčba klopidogrelem měla být krátkodobá; je třeba se vyhnout dlouhodobé duální protidestičkové léčbě (viz bod 5.1).

Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými léčivými přípravky, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se.

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Rivaroxaban Accord mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu spolu s dvojkombinační léčbou antiagregancii u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvažovat zvýšené riziko krvácení oproti přínosům léčby v prevenci aterotrombotických 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanem a protidestičkovými léčivými přípravkyby 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 nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatétrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že rivaroxaban poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkemRivaroxaban Accord se u těchto pacientů nedoporučuje.

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

*Pacenti s AKS*

Podávání rivaroxabanu v dávce 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).

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD s předchozí cévní mozkovou příhodou nebo TIA nebyli hodnoceni. U těchto pacientů, kteří dostávají duální protidestičkovou léčbu, je třeba se léčbě přípravkem Rivaroxaban Accord 2,5 mg vyhnout.

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 vitaminu K.

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 tromboprofylaxe.

S použitím rivaroxabanu v dávce 2,5 mg a protidestičkovými léčivými přípravky v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Inhibitory agregace krevních destiček je třeba vysadit podle pokynů výrobce pro předepisování přípravku.

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.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

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

Informace o pomocných látkách

Rivaroxaban Accord 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 tabletě, 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 Cmax, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití rivaroxabanu 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax. 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 krváceni (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 vitaminu 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 Cmin 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 známkám 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 rivaroxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je rivaroxaban kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III

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

| **Indikace** | **Počet pacientů\*** | **Celková denní dávka** | **Maximální délka léčby** |
| --- | --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní 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 | 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  3256\*\* | 5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii  5 mg podávaných společně s ASA | 47 měsíců  42 měsíců |

\*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

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

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

| **Indikace** | **Jakékoli krvácení** | **Anémie** |
| --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6,8 % pacientů | 5,9 % pacientů |
| Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 12,6 % pacientů | 2,1 % pacientů |
| Léčba 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  8,38 na 100 pacientoroků# | 0,15 na 100 pacientoroků\*\*  0,74 na 100 pacientoroků \*\*\* # |

\* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

# Ze studie VOYAGER PAD

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

Frekvence jsou definovány takto:

velmi časté (≥ 1/10)

časté (≥ 1/100 až < 1/10)

méně časté ( ≥ 1/1 000 až < 1/100)

vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

velmi vzácné (< 1/10 000)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

| **Časté** | **Méně časté** | **Vzácné** | **Velmi vzácné** | **Není známo** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | |
| Anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů) | Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů)A,  Trombocytopenie |  |  |  |
| **Poruchy imunitního systému** | | | | |
|  | Alergické reakce, alergická dermatitida,  Angioedém a alergický edém |  | Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku |  |
| **Poruchy nervového systému** | | | | |
| Závratě, bolest hlavy | Mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa |  |  |  |
| **Poruchy oka** | | | | |
| Oční krvácení (včetně krvácení do spojivek) |  |  |  |  |
| **Srdeční poruchy** | | | | |
|  | Tachykardie |  |  |  |
| **Cévní poruchy** | | | | |
| Hypotenze, hematom |  |  |  |  |
| **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy** | | | | |
| Epistaxe,  hemoptýza |  |  | Eozinofilní pneumonie |  |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nauzea, zácpaA, průjem, zvraceníA | Sucho v ústech |  |  |  |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšení transamináz | Porucha jater,  Zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krviA, zvýšení GGTA | 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 vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení | Kopřivka |  | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza,  DRESS syndrom |  |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Bolest v končetináchA | Hemartróza | Krvácení do svalů |  | Kompartment syndrom sekundárně po krvácení |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | | | |
| Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagieB), porucha funkce ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) |  |  |  | Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi.  Nefropatie související s antikoagulancii |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| HorečkaA, periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti) | Pocit indispozice (včetně malátnosti) | Lokalizovaný edémA |  |  |
| **Vyšetření** | | | | |
|  | Zvýšení hladinyLDHA, lipázyA, amylázyA |  |  |  |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ranA |  | Cévní pseudoaneuryzmaC |  |  |

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)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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 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 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 projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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 supraterapeutické 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 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 použítím 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 antikoagulancia.

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 dvojitě 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 v dávce 2,5 mg perorálně dvakrát denně, skupiny užívající rivaroxaban v dávce 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 baypassem 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/tranzitorní 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 v dávce 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 placebu; 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 v dávce 2,5 mg, dvakrát denně, N=3114, n (%)  HR (95% CI) p-hodnota b) | | Placebo N=3096 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 placebu; 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 v dávce 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 placebu; Log-Rank p-hodnota  \* statisticky významné | | |

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

810

15

89

Placebo

87

95 % CI: (0,72; 0,97)

0

90

180

270

360

450

540

630

720

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

**Kumulativní četnost příhod (%)**

**Relativní dny od randomizace**

Počet pacientů v riziku

Rivaroxaban

5114

4431

3943

3199

2609

2005

1425

878

415

5113

4437

3974

3253

2664

2059

1460

878

421

Placebo

Poměr rizik: 0,84

P-hodnota = 0,020\*

Rivaroxaban 2,5, mg dvakrát denně

*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 inhibitorem protonové pumpy byly randomizováni k podávání pantoprazolu nebo placeba. 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 placeba 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 pacienti měli 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 ≥ 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 v dávce 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 v dávce 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 v dávce 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 inhibitoru 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.

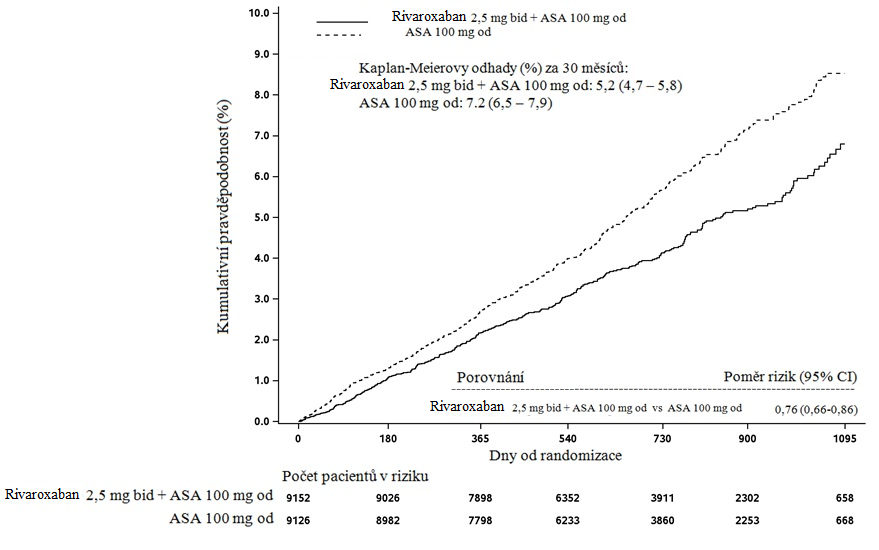
**Tabulka 7: Výsledky účinnosti studie fáze III COMPASS**

| **Populace studie** | **Pacienti s ICHS/PAD a)** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Léčebná dávka** | **Rivaroxaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně**  **N = 9152** | | **ASA 100 mg jednou denně**  **N = 9126** | |  | |
|  | **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)** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Léčebná dávka** | **Rivaroxaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N=9152 n (kumul. riziko %)** | **ASA 100 mg jednou denně  N = 9126 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 | |
| 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

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD. V pivotní dvojitě zaslepené studii fáze III VOYAGER PAD bylo 6 564 pacientů po nedávném úspěšném revaskularizačním zákroku na dolní končetině (chirurgickém nebo endovaskulárním včetně hybridních postupů) z důvodu symptomatického PAD náhodně zařazeno do jedné ze dvou skupin antitrombotické léčby: rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně nebo ASA 100 mg jednou denně, a to v poměru 1:1. Pacienti mohli navíc dostávat standardní dávku klopidogrelu jednou denně po dobu až 6 měsíců. Cílem studie bylo prokázat účinnost a bezpečnost rivaroxabanu plus ASA v prevenci infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí, akutní končetinové ischemie nebo závažné amputace cévní etiologie u pacientů po nedávných úspěšných revaskularizačních výkonech na dolních končetinách z důvodu symptomatického PAD. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 50 let s dokumentovaným středně závažným až závažným symptomatickým aterosklerotickým PAD na dolních končetinách prokázaným všemi následujícími znaky: klinicky (tj. funkčním omezením), anatomicky (tj. zobrazovacími důkazy PAD distálně od zevní ilické tepny) a hemodynamicky (kotníkový brachiální index [ABI] ≤ 0,80 nebo index palec-paže [TBI] ≤ 0,60 u pacientů bez předchozí revaskularizace končetin nebo ABI ≤ 0,85 nebo TBI ≤ 0,65 u pacientů s předchozí revaskularizací končetin). Vyloučeni byli pacienti, kteří potřebovali duální protidestičkovou léčbu po dobu > 6 měsíců nebo jakoukoli další protidestičkovou léčbu jinou než ASA a klopidogrel nebo perorální antikoagulační léčbu, a také pacienti s intrakraniálním krvácením, cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze nebo pacienti s eGFR < 15 ml/min. Průměrná doba sledování byla 24 měsíců a maximální doba sledování byla 4,1 roku. Průměrný věk zařazených pacientů byl 67 let a 17 % pacientů bylo starších 75 let. Medián doby od indexového revaskularizačního výkonu do zahájení studijní léčby byl v celé populaci 5 dní (6 dní po chirurgické a 4 dny po endovaskulární revaskularizaci včetně hybridních výkonů). Celkem 53,0 % pacientů dostávalo krátkodobou léčbu klopidogrelem s mediánem trvání 31 dní. Podle protokolu studie bylo možné zahájit léčbu co nejdříve, nejpozději však 10 dní po úspěšném kvalifikovaném revaskularizačním výkonu a po zajištění hemostázy. Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně prokázal superioritu ve snížení primárního kompozitního ukazatele složeného z infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí, akutní končetinová ischemie a závažné amputace cévní etiologie ve srovnání se samotnou ASA (viz tabulka 9). Primární bezpečnostní ukazatel, závažné krvácivé příhody dle TIMI definice, byl u pacientů léčených rivaroxabanem a ASA numericky vyšší v porovnání s ASA samotnou, přičemž nedošlo k nárůstu fatálních nebo intrakraniálních krvácení (viz tabulka 10). Sekundární ukazatele účinnosti byly testovány v předem specifikovaném hierarchickém pořadí (viz tabulka 9).

**Tabulka 9: Výsledky účinnosti ze studie fáze III VOYAGER PAD**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Populace studie** | **Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD. a)** | | |
| **Dávkování** | **Rivaroxaban 2.5 mg** dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 3 286 n (kumulativní riziko %)c)**c)** | **ASA 100 mg jednou denně**  **N=3,278**  **n (kumulat. riziko %)c)** | **Poměr rizik (95% CI) d)** |
| **Primární ukazatel účinnosti b)** | **508 (15,5%)** | **584 (17,8%)** | **0,85 (0,76;0,96)**  **p = 0,0043 e)\*** |
| - MI | 131 (4,0%) | 148 (4,5%) | 0,88 (0,70;1,12) |
| - Ischemická CMP | 71 (2,2%) | 82 (2,5%) | 0,87 (0,63;1,19) |
| - KV úmrtí | 199 (6,1%) | 174 (5,3%) | 1,14 (0,93;1,40) |
| - Akutní končetinová ischemief) | 155 (4,7%) | 227 (6,9%) | 0,67 (0,55;0,82) |
| - Závažná amputace cévní etiologie | 103 (3,1%) | 115 (3,5%) | 0,89 (0,68;1,16) |
| **Sekundární ukazatel účinnosti** |  |  |  |
| Neplánovaná revaskularizace indexové končetiny pro recidivující končetinovou ischemii | 584 (17,8%) | 655 (20,0%) | 0,88 (0,79;0,99)  p = 0,0140 **e)**\* |
| Hospitalizace z koronární nebo periferní příčiny (obě dolní končetiny) trombotické povahy. | 262 (8.0%) | 356 (10,9%) | 0,72 (0,62;0,85)  p < 0,0001 **e)**\* |
| Mortalita ze všech příčin | 321 (9.8%) | 297 (9,1%) | 1,08 (0,92;1,27) |
| Příhody VTE | 25 (0.8%) | 41 (1,3%) | 0,61 (0,37;1,00) |

a) Soubor pro analýzu intention-to-treat, primární analýzy; posouzené výborem ICAC.

b) Kompozit infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, KV úmrtí (KV úmrtí a neznámá příčina úmrtí), ALI a závažné amputace cévní etiologie.

c) V úvahu se bere pouze první výskyt analyzované výsledné příhody v rámci rozsahu údajů od pacienta.

d) HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.

e) Jednostranná p-hodnota je založena na log-rank testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.

f) Akutní končetinová ischemie je definována jako náhlé významné zhoršení perfuze končetiny, buď s novým pulzním deficitem, nebo vyžadující terapeutický zásah (tj. trombolýzu nebo trombektomii nebo urgentní revaskularizaci) a vedoucí k hospitalizaci.

\* Snížení ukazatele účinnosti bylo statisticky superiorní. ALI: akutní končetinová ischemie; CI: interval spolehlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulární; ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.

**Tabulka 10: Výsledky bezpečnosti ze studie fáze III VOYAGER PAD**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Populace studie** | **Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD. a)** | | |
| **Dávkování** | **Rivaroxaban 2.5 mg**  **dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně**  **N = 3 256**  **n (kumulativní riziko %)b)** | **ASA 100 mg**  jednou denně    **N=3,248 n (kumulativní riziko %)b)** | **Poměr rizik (95% CI) c)**  **p-hodnota d)** |
| TIMI závažné krvácení  (CABG / non-CABG) | 62 (1,9%) | 44 (1,4%) | 1,43 (0,97;2,10)  p = 0.0695 |
| - Fatální krvácení | 6 (0,2%) | 6 (0,2%) | 1,02 (0,33;3,15) |
| * Intrakraniální krvácení | 13 (0,4%) | 17 (0,5%) | 0,78 (0,38;1,61) |
| -Zjevné krvácení související s poklesem Hb ≥ 5 g/dl / hematokrit ≥ 15 % | 46 (1,4%) | 24 (0,7%) | 1,94 (1,18;3,17) |
| ISTH závažné krvácení | 140 (4,3%) | 100 (3,1%) | 1,42 (1,10;1,84)  p = 0.0068 |
| - Fatální krvácení | 6 (0,2%) | 8 (0,2%) | 0,76 (0,26;2,19) |
| * Nefatální krvácení do kritického orgánu | 29 (0,9%) | 26 (0,8%) | 1,14 (0,67;1,93) |
| ISTH klinicky významné malé krvácení | 246 (7,6%) | 139 (4,3%) | 1,81 (1,47;2,23) |

a) Soubor pro analýzu bezpečnosti (všichni randomizovaní pacienti s alespoň jednou dávkou hodnoceného léčiva), ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.

b) n = počet pacientů s příhodami, N = počet pacientů s rizikem, % = 100 \* n/N, n/100pacientoroků = poměr počtu pacientů s příhodami / kumulativní doba s rizikem.

c) HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.

d) Dvoustranná p-hodnota je založena na log rank-testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.

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 placebu (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 referenčním léčivým přípravkem obsahujícím rivaroxaban 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 (Cmax) 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 Cmax 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 absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupností a míra absorbce 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 Cmax ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální časti 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 Cmax) 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 v organismu

Vazba na plazmatické proteiny u lidí je vysoká, přibližně 92 % ‑ 95 %, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední, Vss činí přibližně 50 litrů.

Biotransformace a eliminace z organismu

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 omezována 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 Emax. 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 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 indikaci prevence cévní mozkové příhody (ACS) a systémové embolizace ( CAD/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 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 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

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 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**

Průhledné PVC/hliníkové blistry v krabičkách po 28, 56, 98, 100, 168 nebo 196 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným závitovým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 500 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. Sondu 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1488/001-011

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. srpna 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 27,90 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Světle růžové až růžové kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „IL1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

**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 absolvujícíchvelkou 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 Rivaroxaban Accord 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord 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 vitaminu K (VKA) na rivaroxaban*

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě INR ≤ 2,5.

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

*Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K (VKA)*

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

U pacientů, kteří jsou převáděni z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K by měli být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota INR ≥ 2,0.

Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitaminu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak antagonisty vitaminu K, by nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je přípravek Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban*

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxabanem 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 nefrakciovaný heparin).

*Převod z rivaroxabanu na parenterálně podávaná antikoagulancia*

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

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. Rivaroxaban Accord 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*

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

*Starší 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 rivaroxabanu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Rivaroxaban Accord dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 bod 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 přípravek Rivaroxaban Accord mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban 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. Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Rivaroxaban Accord 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 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 nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

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

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

Informace o pomocných látkách

Rivaroxaban Accord 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 tabletě, 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 Cmax, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, 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 Cmax. 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 silněinhibuje CYP3A4 a P-gp, způsobuje 1,3násobný nárůst středních hodnot AUC a Cmax 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) k1,8násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu Cmax 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 Cmax 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 Cmax. 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 krváceni (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 vitaminu 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 Cmin 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 známkám 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 rivaroxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je rivaroxaban kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

| **Indikace** | **Počet pacientů\*** | **Celková denní dávka** | **Maximální délka léčby** |
| --- | --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6 097 | 10 mg | 39 dnů |
| Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 3 997 | 10 mg | 39 dnů |
| Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence 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  3 256\*\* | 5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii  5 mg podávaných společně s ASA | 47 měsíců  42 měsíců |

\*Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu\*\* Ze studie VOYAGER PAD

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

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

| **Indikace** | **Jakékoli krvácení** | **Anémie** |
| --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6,8 % pacientů | 5,9 % pacientů |
| Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 12,6 % pacientů | 2,1 % pacientů |
| Léčba 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  8,38 na 100 pacientoroků # | 0,15 na 100 pacientoroků\*\*  0,74 na 100 pacientoroků\*\*\*# |

\* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

# Ze studie VOYAGER PAD.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu, 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 (≥ 1/10)

časté (≥ 1/100 až < 1/10)

méně časté ( ≥ 1/1 000 až < 1/100)

vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

velmi vzácné ( < 1/10 000)

není známo ( z dostupných údajů nelze určit)

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

| **Časté** | **Méně časté** | **Vzácné** | **Velmi vzácné** | **Není známo** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | |
| Anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů) | Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů)A,  Trombocytopenie |  |  |  |
| **Poruchy imunitního systému** | | | | |
|  | Alergické reakce, alergická dermatitida,  Angioedém a alergický edém |  | Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku |  |
| **Poruchy nervového systému** | | | | |
| Závratě, bolest hlavy | 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 |  |  | Eozinofilní pneumonie |  |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpaA, průjem, zvraceníA | Sucho v ústech |  |  |  |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšení transamináz | Porucha jater,  Zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krviA, zvýšení GGTA | 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 vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení | Kopřivka |  | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza,  DRESS syndrom |  |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Bolest v končetináchA | Hemartróza | Krvácení do svalů |  | Kompartment syndrom sekundárně po krvácení |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | | | |
| Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagieB), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) |  |  |  | Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi.  Nefropatie související s antikoagulancii |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| HorečkaA, periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti) | Pocit indispozice (včetně malátnosti) | Lokalizovaný edémA |  |  |
| **Vyšetření** | | | | |
|  | Zvýšení hladinyLDHA, lipázyA, amylázyA |  |  |  |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ranA |  | Vaskulární pseudoaneurysmaC |  |  |

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)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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 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 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 projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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 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 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 použítím 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 dvojitě 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 poregistrační neintervenční otevřená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů, kteří podstoupili rozsáhlou ortopedickou operaci kyčle nebo kolena, k porovnání rivaroxabanu a ostatní farmakologické tromboprofylaxe (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 3‑týdenní 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR (≥ 2,0). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu 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 v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně a 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 731 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 718 | |
| Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus\* | 36 (2,1 %) | 51 (3,0 %) | |
| Symptomatická recidivující plicní embolie | 20 (1,2 %) | 18 (1,0 %) | |
| Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza | 14 (0,8 %) | 28 (1,6 %) | |
| Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza | 1  (0,1 %) | 0 | |
| Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena | 4 (0,2 %) | 6 (0,3 %) | |
| Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení | 139 (8,1 %) | 138 (8,1 %) | |
| Závažné krvácivé příhody | 14 (0,8 %) | 20 (1,2 %) | |
| a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně  b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=2 419 | Enoxaparin/VKAb)  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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=4 150 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo12 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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  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 v dávce 20 mg, tak rivaroxaban v dávce 10 mg lepší než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní bezpečnostní parametr (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně  N=1 107 | Rivaroxaban v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)  \*\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)  + Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)  ++ Rivaroxaban v dávce 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.

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím rivaroxaban 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 (Cmax) 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 2,5 mg a 10 mg dávce AUC ani Cmax rivaroxabanu. Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do denní dávky 15 mg přibližně lineární. Ve vyšších dávkách je absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupností a míra absorbce 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 Cmax ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální časti 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 Cmax) 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, Vss 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 omezována 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 Emax. 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). 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 prevence cévní mozkové příhody (ACS) a systémové embolizace ( CAD/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 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

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 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**

Průhledné PVC/hliníkové blistry v krabičkách po 5, 10, 14, 28, 30, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným závitovým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 500 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. Sondu 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1488/012-023

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. srpna 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 20,92 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 5 mm s označením „IL“ na jedné straně a „2“ na straně druhé.

**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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu v dávce 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání rivaroxabanu v dávce 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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.

* Pro pacienty s tělesnou hmotností méně než 30 kg viz Souhrn údajů o přípavku jiných léčivých přípravků, které obsahují rivaroxaban granule pro perorální suspenzi, přítomných na trhu.

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 vitaminu K (VKA) na rivaroxaban*

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizačního poměru (INR) ≤ 3,0.

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy u pediatrických pacientů:

antagonisty vitaminu K je řeba vysadit a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě INR ≤ 2,5.

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

*Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K (VKA)*

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

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

Pediatričtí pacienti:

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

*Převod z parenterálních antikoagulancií na rivaroxaban*

U dospěých a pediaterických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxaban 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 nefrakciovaný heparin).

*Převod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulancia*

Vysaďte přípravek Rivaroxaban Accord a podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by měla být užita další dávka rivaroxabanu.

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. Rivaroxaban Accord 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).

*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 Rivaroxaban Accord se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

*Jaterní nedostatečnost*

Rivaroxaban Accord 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). Nejsou k dispozici žádná data o použití u dětí s jaterní nedostatečností.

*Starší populace*

Dávky bez úprav pro dospělé (viz bod 5.2)

*Tělesná hmotnost*

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

U pediatrických pacientů jeje dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

*Pohlaví*

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 rivaroxabanu jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30 - 49 ml/min]) současně s inhibitorem P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban Accord 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

Přípravek Rivaroxaban Accord je pro perorální podání.

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

*Rozdrcení tablet*

*Dospělí*

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

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

*Děti a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg až 50 kg*

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 nejsou schopni polykat celé tablety, by se měly použít jiné léčivé přípravky, které obsahují granule rivaroxabanu pro přípravu perorální suspenze dostupné na trhu.

Pokud perorální suspenze není okamžitě dostupná, když jsou předepsány dávky 15 mg rivaroxabanu, lze je získat rozdrcením 15mg nebo 20mg tablety a jejím smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcená tableta může být podána nazogastrickou nebo žaludeční 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 antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2), nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Rivaroxaban Accord mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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. Rivaroxaban Accord je u pacientů s clearance kreatininu 15 ‑ 29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

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

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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

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 vitaminu K.

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

Informace o pomocných látkách

Rivaroxaban Accord 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 tabletě, 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 Cmax, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití rivaroxabanu 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax. 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 vitaminu 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 Cmin 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 známkám 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 rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

| **Indikace** | **Počet pacientů\*** | **Celková denní dávka** | **Maximální délka léčby** |
| --- | --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6 097 | 10 mg | 39 dnů |
| Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 3 997 | 10 mg | 39 dnů |
| Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) 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  3 256\*\* | 5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii  5 mg podávaných společně s ASA | 47 měsíců  42 měsíců |

\*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

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

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

| **Indikace** | **Jakékoli krvácení** | **Anémie** |
| --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6,8 % pacientů | 5,9 % pacientů |
| Prevence 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  8,38 na 100 pacientoroků # | 0,15 na 100 pacientoroků\*\*  0,74 na 100 pacientoroků\*\*\* # |

\* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

# Ze studie VOYAGER PAD.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu, 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 (≥ 1/10)

časté (≥ 1/100 až < 1/10)

méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)

vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

velmi vzácné ( < 1/10 000)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

| **Časté** | **Méně časté** | **Vzácné** | **Velmi vzácné** | **Není známo** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | |
| Anémie (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 |  |  | Eozinofilní pneumonie |  |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Krvácení z dásní,  krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpaA, průjem, zvraceníA | Sucho v ústech |  |  |  |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšení transamináz | Porucha jater,  Zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krviA, zvýšení GGTA | 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 |  | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza,  DRESS syndrom |  |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Bolest v končetináchA | Hemartróza | Krvácení do svalů |  | Kompartment syndrom sekundárně po krvácení |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | | | |
| Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagieB), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) |  |  |  | Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi.  Nefropatie související s antikoagulancii |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| HorečkaA, periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti) | Pocit indispozice (včetně malátnosti) | Lokalizovaný edémA |  |  |
| **Vyšetření** | | | | |
|  | Zvýšení hladiny LDHA, lipázyA, amylázyA |  |  |  |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ranA |  | Cévní pseudoaneurysmaC |  |  |

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)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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 projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

*Pediatrická populace*

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se očekává u dospělých 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 doslělé je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující 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 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 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 použítím 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 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).

*Pediatrická populace*

Hodnoty PT (reagencium 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 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 v dávce 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 ‑ 49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců.

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

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

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % doby (median 58 %; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech (P=0,74 pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu 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 v dávce 20 mg jednou denně  (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí)  Výskyt příhod (100 pacientoroků) | Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)  Výskyt příhod (100 pacientoroků) | Poměr rizik HR (95% CI) p‑hodnota, test pro superioritu |
| Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88 (0,74 – 1,03) 0,117 |
| Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0,94 (0,84 – 1,05) 0,265 |
| Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu | 659 (5,24) | 709 (5,65) | 0,93 (0,83 – 1,03) 0,158 |
| Cévní mozková příhoda | 253 (1,99) | 281 (2,22) | 0,90 (0,76 ‑ 1,07) 0,221 |
| Systémová embolizace nepostihující CNS | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74 (0,42 – 1,32) 0,308 |
| Infarkt myokardu | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91 (0,72 ‑ 1,16) 0,464 |

**Tabulka 5: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF**

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

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 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS2 skóre bylo 1,9 a HAS-BLED skóre bylo 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 na100 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.

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní u více než 162 000 pacientů ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro ischemickou cévní mozkovou příhodu byla 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností na 100 pacientoroků 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) pro intrakraniální krvácení, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) pro gastrointestinální krvácení, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) pro urogenitální krvácení a 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) pro ostatní krvácení.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii 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: 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 3‑týdenní 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR (≥ 2,0). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu 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 v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně a 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 731 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 718 | |
| Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) | |
| Symptomatická recidivující plicní embolie | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) | |
| Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) | |
| Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza | 1  (0,1%) | 0 | |
| Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) | |
| Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) | |
| Závažné krvácivé příhody | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) | |
| a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně  b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu 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 vitaminu 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 žilného 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 vitaminu 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 vitaminu 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 | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=2 419 | Enoxaparin/VKAb)  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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=4150 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo12 měsíců  N=4131 | |
| 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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  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 10) byl v primárním parametru účinnosti jak rivaroxaban v dávce 20 mg, tak 10 mg lepší než kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg. Hlavní bezpečnostní parametr (závažné krvácivé příhody) byl podobný u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně  N=1 107 | Rivaroxaban v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)  \*\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)  + Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)  ++ Rivaroxaban v dávce 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.

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

Pediatrická 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, 85/165 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 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 | 5 |
| (1,2%, 95% CI | (3,0%, 95% CI |
| 0,4% – 3,0%) | 1,2% - 6,6%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + | 5 | 6 |
| asymptomatické zhoršení při opakování zobrazení | (1,5%, 95% CI | (3,6%, 95% CI |
| 0,6% – 3,4%) | 1,6% – 7,6%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + | 21 | 19 |
| asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakování zobrazení | (6,3%, 95% CI | (11,5%, 95% CI |
| zobrazení | 4,0% – 9,2%) | 7,3% – 17,4%) |
| Normalizace při opakování zobrazení | 128 | 43 |
| (38,2%, 95% CI | (26,1%, 95% CI |
| 33,0% - 43,5%) | 19,8% - 33,0%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + závažné | 4 | 7 |
| krvácení (čistý klinický přínos) | (1,2%, 95% CI | (4,2%, 95% CI |
| 0.4% - 3.0%) | 2.0% - 8.4%) |
| Fatální nebo nefatální plicní embolie | 1 | 1 |
| (0,3%, 95% CI | (0,6%, 95% CI |
| 0,0% – 1,6%) | 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 | 10 | 3 |
| méně závažné krvácení (primární výsledek bezpečnosti) | (3,0%, 95% CI | (1,9%, 95% CI |
| 1,6% - 5,5%) | 0,5% - 5,3%) |
| Závažné krvácení | 0 | 2 |
| (0,0%, 95% CI | (1,2%, 95% CI |
| 0,0% - 1,1%) | 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 referenčním přípravkem obsahujícím rivaroxaban 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 (Cmax) 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 2,5 mg a 10 mg dávce AUC ani Cmax rivaroxabanu.

Pro 20 mg tabletu byla v důsledku sníženého rozsahu absorpce stanovena biologická dostupnost 66 % při stavu nalačno. Když byly užívány 20 mg 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 v dávce 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 rivaroxabanu v dávce 10 mg, 15 mg a 20 mg prokázána farmakokinetika závislá na dávce. Ve vyšších dávkách je absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupností a stupeň absorbce 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 Cmax ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální časti 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 Cmax) 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*

Děti dostávaly tabletu nebo perorální suspenzi rivaroxabanu během nebo těsně po krmení nebo příjmu potravy a s typickou dávkou tekutiny, aby bylo zajištěno spolehlivé dávkování u dětí. Stejně jako u dospělých se rivaroxaban po perorálním podání u dětí snadno absorbuje ve formě tablet nebo granulí pro přípravu perorální suspenze. Nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti absorpce ani v rozsahu absorpce mezi tabletou a granulemi pro formulaci perorální suspenze.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, Vss činí přibližně 50 litrů.

*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).

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu dospělým 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 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 (t1/2) 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 muži a ženami nebyl žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice přípravku u dospělých pacientů. Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu u dětí mužského a ženského pohlaví.

*Starší populace*

Dospělí 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 u dospělých (< 50 kg nebo > 120 kg) 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*

U dospělých u pacientů z řad bělochů, Afroameričanů, Hispánců, Japonců ani Číňanů nebyly žádné klinicky relevantní rozdíly mezi etniky ve farmakokinetice a farmakodynamice rivaroxabanu zjištěny . 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 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 odebírání 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 | 24 | 229,7 |  |  |  |  |
| (105-484) | (91.5-777) |
| Po 20-24h | 151 | 20.6 | 24 | 15.9 |  |  |  |  |
| (5.69-66.5) | (3,42-45,5) |
| **dvakrát denně** | **N** | **6 -< 12 let** | **n** | **2 -< 6 let** | **n** | **0,5 -< 2 let** |  |  |
| Po 2,5-4h | 36 | 145,4 | 38 | 171,8 | 2 | n.c. |  |  |
| (46,0-343) | (70,7-438) |
| Po 10-16h post | 33 | 26.0 | 37 | 22,2 | 3 | 10.7 |  |  |
| (7.,9-94,9) | (0,25-127) | (n.c.-n.c.) |
| **Třikrát denně** | **N** | **2 -< 6 let** | **n** | **narození -**  **< 2 roky** | **n** | **0.5 -< 2 roky** | **N** | **narození -**  **< 0.5 roku** |
| Po 0,5-3h | 5 | 164,7 | 25 | 111,2 | 13 | 114,3 | 12 | 108,0 |
| (108-283) | (22,9-320) | (22,9-346) | (19,2-320) |
| Po 7-8h | 3 | 33,2 | 23 | 18,7 | 12 | 21,4 | 11 | 16,1 |
| (18,7-99,7) | (10,1-36,5) | (10,5-65,6) | (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 Emax. 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence cévní mozkové příhody (ACS) a systémové embolizace ( CAD/PAD).

**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 prenatálních a postnatálních 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

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 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**

Průhledné PVC/hliníkové blistry v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným závitovým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 500 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. Sondu 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1488/024-038

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. srpna 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 27,90 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Tmavě červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „IL3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

**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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 viz Souhrn údajů o přípravku jiných léčivých přípravků, které obsahují rivaroxaban granule pro perorální suspenzi dostupné na trhu.

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 vitaminu K (VKA) na rivaroxaban*

Pprevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizačního faktoru (INR) ≤ 3,0.

Léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie a prevence recidivy u dospělých a léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy u pediatrických pacientů:

antagonisty vitaminu K jke třeba vysadit a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě INR ≤ 2,5.

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

*Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K (VKA)*

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

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

Pediatričtí pacienti:

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

*Převod z parenterálních antikoagulancií na rivaroxaban*

U dospěých a pediaterických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxabanem 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 nefrakciovaný heparin).

*Převod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulancia*

Vysaďte přípravek Rivaroxaban Accord a podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by měla být užita další dávka rivaroxabanu.

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. Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

*Jaterní nedostatečnost*

Rivaroxaban Accord 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 pro dospělé bez úprav (viz bod 5.2)

*Tělesná hmotnost*

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

U pediatrických pacientů jeje dávka určena na základě tělesné hmotnosti.

*Pohlaví*

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 rivaroxabanu jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30 - 49 ml/min]) současně s inhibitorem P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rivaroxaban Accord 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

Přípravek Rivaroxaban Accord je pro perorální podání.

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

*Rozdrcení tablet*

*Dospělí*

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

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

*Děti a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg až 50 kg*

Přípravek Rivaroxaban Accord 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.

*Drcení tablet*

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, by měly být použity jiné léčivé přípravky, které obsahují granule rivaroxabanu pro přípravu perorální suspenze dostupné na trhu. Pokud perorální suspenze není okamžitě k dispozici, když jsou předepsány dávky 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu, lze je poskytnout rozdrcením 15 mg nebo 20 mg tablety a smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcená tableta může být podána nazogastrickou nebo žaludeční 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 antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Rivaroxaban Accord mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Accord je třeba přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorovány 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. Rivaroxaban Accord je u pacientů s clearance kreatininu 15 ‑ 29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 krváce. U dětí podstupujících souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp nejsou k dispozici žádné klinické údaje ní (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 nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

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

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 Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

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 vitaminu K.

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 tromboprofylaxe.

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

Informace o pomocných látkách

Rivaroxaban Accord 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 sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je prakticky „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 Cmax, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů užívajících současně systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax. 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 vitaminu 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 Cmin 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 známkám 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 rivaroxabanu 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 rivaroxaban kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

| **Indikace** | **Počet pacientů\*** | **Celková denní dávka** | **Maximální délka léčby** |
| --- | --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6 097 | 10 mg | 39 dnů |
| Prevence VTE u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 3 997 | 10 mg | 39 dnů |
| Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) 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  3 256\*\* | 5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii  5 mg podávaných společně s ASA | 47 měsíců  42 měsíců |

\*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

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

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

| **Indikace** | **Jakékoli krvácení** | **Anémie** |
| --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6,8 % pacientů | 5,9 % pacientů |
| Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 12,6 % pacientů | 2,1 % pacientů |
| Léčba 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  8,38 na 100 pacientoroků # | 0,15 na 100 pacientoroků\*\*  0,74 na 100 pacientoroků\*\*\*# |

\* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

# Ze studie VOYAGER PAD.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu, 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 (≥ 1/10)

časté (≥ 1/100 až < 1/10)

méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)

vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

velmi vzácné ( < 1/10 000)

není známo ( z dostupných údajů nelze určit)

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

| **Časté** | **Méně časté** | **Vzácné** | **Velmi vzácné** | **Není známo** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | |
| Anémie (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 |  |  | Eozinofilní pneumonie |  |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | |
| Krvácení z dásní,  krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpaA, průjem, zvraceníA | Sucho v ústech |  |  |  |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | |
| Zvýšení transamináz | Porucha jater,  Zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krviA, zvýšení GGTA | 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 |  | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza,  DRESS syndrom |  |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | |
| Bolest v končetináchA | Hemartróza | Krvácení do svalů |  | Kompartment syndrom sekundárně po krvácení |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | | | |
| Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagieB), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) |  |  |  | Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi.  Nefropatie související s antikoagulancii |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | |
| HorečkaA, periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti) | Pocit indispozice (včetně malátnosti) | Lokalizovaný edémA |  |  |
| **Vyšetření** | | | | |
|  | Zvýšení hladiny LDHA, lipázyA, amylázyA |  |  |  |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ranA |  | Cévní pseudoaneurysmaC |  |  |

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)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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 projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

*Pediatrická populace*

Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se očekává u dospělých 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 doslělé je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující 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 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 použítím 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 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).

*Pediatrická populace*

Hodnoty PT (reagencium 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 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 v dávce 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30 ‑ 49 ml/min) nebo léčby warfarinem titrovaným na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Střední doba léčby byla 19 měsíců a celková doba léčby byla až 41 měsíců.

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

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

Mezi pacienty na léčbě warfarinem, byly hodnoty INR uvnitř terapeutického rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % doby (median 58 %; rozsah mezi kvartily byl 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil napříč úrovněmi TTR v centru (čas v cílovém INR rozmezí 2,0 až 3,0) ve stejnoměrně velkých kvartilech (P=0,74 pro interakci). V centrech v nejvyšším kvartilu 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 v dávce  20 mg jednou denně  (15 mg jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí)  Výskyt příhod (100 paciento‑roků) | Warfarin titrovaný na cílovou hladinu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0)  Výskyt příhod (100 paciento‑roků) | Poměr rizik HR (95% CI) p‑hodnota, test pro superioritu |
| Cévní mozková příhoda a systémová embolizace nepostihující CNS | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88 (0,74 – 1,03) 0,117 |
| Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS a vaskulární úmrtí | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0,94 (0,84 – 1,05) 0,265 |
| Cévní mozková příhoda, systémová embolizace nepostihující CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu | 659 (5,24) | 709 (5,65) | 0,93 (0,83 – 1,03) 0,158 |
| Cévní mozková příhoda | 253 (1,99) | 281 (2,22) | 0,90 (0,76 ‑ 1,07) 0,221 |
| Systémová embolizace nepostihující CNS | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74 (0,42 – 1,32) 0,308 |
| Infarkt myokardu | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91 (0,72 ‑ 1,16) 0,464 |

**Tabulka 5: Bezpečnostní výsledky ze studie fáze III ROCKET AF**

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

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 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie nepostihující CNS v klinické praxi. Průměrné CHADS2 skóre bylo 1,9 a HAS-BLED skóre bylo 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 na100 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.

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní u více než 162 000 pacientů ve čtyřech zemích. Četnost příhod na 100 pacientoroků pro ischemickou cévní mozkovou příhodu byla 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13). Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytlo s četností na 100 pacientoroků 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) pro intrakraniální krvácení, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) pro gastrointestinální krvácení, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) pro urogenitální krvácení a 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) pro ostatní krvácení.

Pacienti podstupující kardioverzi

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, analytická studie se zaslepeným hodnocením cílů (X-VERT) byla provedena u 1504 pacientů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii 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: 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 3‑týdenní 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR (≥ 2,0). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu 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 v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně a 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 731 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 718 | |
| Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) | |
| Symptomatická recidivující plicní embolie | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) | |
| Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) | |
| Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza | 1  (0,1%) | 0 | |
| Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) | |
| Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) | |
| Závažné krvácivé příhody | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) | |
| a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně  b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu 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 | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=2 419 | Enoxaparin/VKAb)  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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=4150 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo12 měsíců  N=4131 | |
| 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/úmrtí, 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 vitaminu 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 1197 pacientů, u nichž byla podávána léčba a prevence recidivujícího žilního tromboembolismu | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  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 10) byl v primárním parametru účinnosti jak rivaroxaban v dávce 20 mg, tak 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 v dávce 20 mg jednou denně  N=1 107 | Rivaroxaban v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)  \*\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)  + Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)  ++ Rivaroxaban v dávce 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.

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

Pediatrická 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, 85/165 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 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 | 5 |
| (1,2%, 95% CI | (3,0%, 95% CI |
| 0,4% – 3,0%) | 1,2% - 6,6%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + | 5 | 6 |
| asymptomatické zhoršení při opakování zobrazení | (1,5%, 95% CI | (3,6%, 95% CI |
| 0,6% – 3,4%) | 1,6% – 7,6%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + | 21 | 19 |
| asymptomatické zhoršení + žádná změna při opakování zobrazení | (6,3%, 95% CI | (11,5%, 95% CI |
| zobrazení | 4,0% – 9,2%) | 7,3% – 17,4%) |
| Normalizace při opakování zobrazení | 128 | 43 |
| (38,2%, 95% CI | (26.1%, 95% CI |
| 33,0% - 43,5%) | 19,8% - 33,0%) |
| Kompozit: Symptomatický recidivující VTE + závažné | 4 | 7 |
| krvácení (čistý klinický přínos) | (1,2%, 95% CI | (4,2%, 95% CI |
| 0,4% - 3,0%) | 2,0% - 8,4%) |
| Fatální nebo nefatální plicní embolie | 1 | 1 |
| (0,3%, 95% CI | (0.6%, 95% CI |
| 0.0% – 1,6%) | 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 | 10 | 3 |
| méně závažné krvácení (primární výsledek bezpečnosti) | (3,0%, 95% CI | (1,9%, 95% CI |
| 1,6% - 5,5%) | 0,5% - 5,3%) |
| Závažné krvácení | 0 | 2 |
| (0,0%, 95% CI | (1,2%, 95% CI |
| 0,0% - 1,1%) | 0,2% - 4,3%) |
| Jakékoliv krvácení související s léčbou | 119 (36,%) | 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 referenčním přípravkem obsahujícím rivaroxaban 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 (Cmax) 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 2,5 mg a 10 mg dávce AUC ani Cmax rivaroxabanu.

Pro 20 mg tabletu byla v důsledku sníženého rozsahu absorpce stanovena biologická dostupnost 66 % při stavu nalačno. Když byly užívány 20 mg 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 v dávce 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 rivaroxabanu v dávce 10 mg, 15 mg a 20 mg prokázána farmakokinetika závislá na dávce. Ve vyšších dávkách je absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupností a stupeň absorbce 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 Cmax ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální časti 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 Cmax) 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*

Děti dostávaly tabletu nebo perorální suspenzi rivaroxabanu během nebo těsně po krmení nebo příjmu potravy a s typickou dávkou tekutiny, aby bylo zajištěno spolehlivé dávkování u dětí. Stejně jako u dospělých se rivaroxaban po perorálním podání u dětí snadno absorbuje ve formě tablet nebo granulí pro přípravu perorální suspenze. Nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti absorpce ani v rozsahu absorpce mezi tabletou a granulemi pro formulaci perorální suspenze. 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 lidí je vysoká, přibližně 92% ‑ 95%, přičemž hlavní část se váže na sérový albumin. Distribuční objem je střední, Vss činí přibližně 50 litrů.

*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).

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu dospělým 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 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 (t1/2) 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 muži a ženami nebyl žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice přípravku u dospělých pacientů. Explorační analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu u dětí mužského a ženského pohlaví.

*Starší populace*

Dospělí 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 u dospělých (< 50 kg nebo > 120 kg) 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*

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

Farmako kinetické 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 odebírání 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 | 24 | 229,7 |  |  |  |  |
| (105-484) | (91.5-777) |
| Po 20-24h | 151 | 20,6 | 24 | 15,9 |  |  |  |  |
| (5,69-66,5) | (3,2-45,5) |
| **dvakrát denně** | **n** | **6 -< 12 let** | **n** | **2 -< 6 let** | **n** | **0,5 -< 2 let** |  |  |
| Po 2,5-4h | 36 | 145.4 | 38 | 171.8 | 2 | n.c. |  |  |
| (46,0-343) | (70,7-438) |
| Po 10-16h | 33 | 26,0 | 37 | 22,2 | 3 | 10,7 |  |  |
| (7,99-94,9) | (0,25-127) | (n.c.-n.c.) |
| **Třikrát denně** | **n** | **2 -< 6 let** | **n** | **narození -**  **< 2 roky** | **n** | **0.5 -< 2 roky** | **n** | **narození -**  **< 0.5 roku** |
| Po 0,5-3h | 5 | 164,7 | 25 | 111,2 | 13 | 114,3 | 12 | 108,0 |
| (108-283) | (22.9-320) | (22.9-346) | (19.2-320) |
| Po 7-8h | 5 | 33,2 | 23 | 18,7 | 12 | 21,4 | 11 | 16,1 |
| (18,7-99,7) | (10,1-36,5) | (10,5-65,6) | (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 Emax. 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence cévní mozkové příhody (ACS) a systémové embolizace ( CAD/PAD).

**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 prenatálních a postnatálních 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

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 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**

Průhledné PVC/hliníkové blistry v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným závitovým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a indukčním těsněním. Balení obsahující 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a 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. Sondu 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1488/040-053

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. srpna 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety

Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje 20,92 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 27,90 mg laktózy (jako monohydrátu), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Rivaroxaban Accord 15 mg: červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 5 mm s vyraženým „IL“ na jedné straně a „2“ na straně druhé.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tmavě červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „IL3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

**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 Rivaroxaban Accord 10 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord.

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 15 mg 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 Rivaroxaban Accord co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord 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 vitaminu K (VKA) na rivaroxaban*

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a pro prevenci recidivy by měly být antagonisté vitaminu K vysazeny a léčba přípravkem Rivaroxaban Accord by měla být zahájena při hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR) ≤ 2,5.

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

*Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K (VKA)*

Během přechodu rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že rivaroxaban může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z rivaroxabanu na antagonisty vitaminu K by měli být tito antagonisté podáváni současně, dokud není hodnota INR ≥ 2,0.

Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitaminu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak antagonisty vitaminu K, by nemělo být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je přípravek Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban*

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu rivaroxabanem 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 nefrakciovaný heparin).

*Převod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulancia*

Podejte první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by měla být užita další dávka rivaroxabanu.

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. Rivaroxaban Accord 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*

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Po podání rozdrcené potahované tablety Rivaroxaban Accord 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem.

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

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 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 antikoagulancii (warfarin, dabigatran etexilát, apixaban, atd.), se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2), nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií, u pacientů užívajících přípravek Rivaroxaban Accord mají být pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití přípravku v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Rivaroxaban Accord 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).

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. Rivaroxaban Accord je u pacientů s clearance kreatininu 15 ‑ 29 ml/min nutno používat s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 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 nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohu mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální prospěch z antitrombotické léčby musí být zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě, a stádiu nemoci. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s chlopenními náhradami

Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatétrovou náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že rivaroxaban poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Rivaroxaban Accord 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 vitaminu K.

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

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 rivaroxabanu nebyla pro tyto klinické situace stanovena.

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální resp. epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky pro prevenci tromboembolických komplikací riziko vývinu epidurálního či spinálního hematomu, který může vyústit v dlouhodobou nebo trvalou paralýzu. Riziko těchto příhod může dále zvýšit epidurální katetr dlouhodobě zavedený po operaci, nebo současné použití léčivých přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Riziko může také zvýšit provedení traumatické nebo opakované epidurální či spinální punkce. Pacienty je třeba často monitorovat, zda nejeví známky a příznaky neurologického poškození (například necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud se zjistí neurologické potíže, je nutno urgentně stanovit diagnózu a zajistit léčbu. Před neuroaxiální intervencí lékař zváží potenciální přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprofylaxe. 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 Rivaroxaban Accord 15/20 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 Rivaroxaban Accord 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 Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou nejvíce ohroženi výskytem těchto reakcí v rané fázi léčby: nástup reakce se objevil ve většině případů během prvních týdnů léčby. Rivaroxaban musí být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. při jejím šíření, intenzifikaci a/nebo tvorbě puchýřů), nebo při jakékoliv jiné známce hypersenzitivity spolu se slizničními lézemi.

Informace o pomocných látkách

Rivaroxaban Accord 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 tabletě, 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 Cmax, s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku rivaroxaban 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 Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax. 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 vitaminu 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 Cmin 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 známkám 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 rivaroxabanu 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 Rivaroxaban Accord kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rivaroxaban má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrať (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenali tyto nežádoucí účinky, by neměli řídit vozidla a obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostních informací

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních studiích fáze III (viz tabulka 1).

Celkem bylo 69 608 dospělých pacientů léčených rivaroxabanem v devatenácti studiích fáze III a 488 dětských pacientů ve dvou studiích fáze II a dvou studiích fáze III.

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

| **Indikace** | **Počet pacientů\*** | **Celková denní dávka** | **Maximální délka léčby** |
| --- | --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6 097 | 10 mg | 39 dnů |
| Prevence 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 | 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  3 256\*\* | 5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii  5 mg podávaných společně s ASA | 47 měsíců  42 měsíců |

\*Pacienti exponovaní minimálně jedné dávce rivaroxabanu

\*\* Ze studie VOYAGER PAD

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

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

| **Indikace** | **Jakékoli krvácení** | **Anémie** |
| --- | --- | --- |
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu | 6,8 % pacientů | 5,9 % pacientů |
| Prevence žilního tromboembolismu u hospitalizovaných nechirurgických pacientů | 12,6 % pacientů | 2,1 % pacientů |
| Léčba 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  8,38 na 100 pacientoroků# | 0,15 na 100 pacientoroků\*\*  0,74 na 100 pacientoroků\*\*\*# |

\* Pro všechny studie s rivaroxabanem byly sbírány, hlášeny a posouzeny všechny příhody krvácení.

\*\* Ve studii COMPASS byla nízká incidence anémie, protože byl použit selektivní přístup při sběru nežádoucích příhod.

\*\*\* Byl použit selektivní přístup ke shromažďování nežádoucích příhod.

# Ze studie VOYAGER PAD.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u rivaroxabanu, 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 (≥ 1/10)

časté (≥ 1/100 až < 1/10)

méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)

vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

velmi vzácné ( < 1/10 000)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

| **Časté** | **Méně časté** | **Vzácné** | **Velmi vzácné** | **Není známo** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krve a lymfatického systému** | | | | | |
| Anémie (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 |  |  | Eozinofilní pneumonie |  | |
| **Gastrointestinální poruchy** | | | | | |
| Krvácení z dásní,  krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nausea, zácpaA, průjem, zvraceníA | Sucho v ústech |  |  |  | |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | | |
| Zvýšení transamináz | Porucha jater,  Zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krviA, zvýšení GGTA | 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 |  | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza,  DRESS syndrom |  | |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | | | | |
| Bolest v končetináchA | Hemartróza | Krvácení do svalů |  | Kompartment syndrom sekundárně po krvácení | |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | | | | |
| Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagieB), poškození ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi) |  |  |  | Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi. Nefropatie související s antikoagulancii | |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | | | | | |
| HorečkaA, periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy a tělesné slabosti) | Pocit indispozice (včetně malátnosti) | Lokalizovaný edémA |  |  | |
| **Vyšetření** | | | | | |
|  | Zvýšení hladiny LDHA, lipázyA, amylázyA |  |  |  | |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | | | |
| Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ranA |  | Cévní pseudoaneurysmaC |  |  | |

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)

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, 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 projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischémie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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. 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 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 použítím 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 embolii, byli z této studie vyřazeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícím.

V úvodní 3‑týdenní léčbě akutní hluboké žilní 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 vitaminu K do dosažení terapeutického rozmezí PT/INR (≥ 2,0). Léčba pokračovala antagonistou vitaminu 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 v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně a 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 731 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo 12 měsíců  N = 1 718 | |
| Symptomatický recidivující žilní tromboembolismus\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) | |
| Symptomatická recidivující plicní embolie | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) | |
| Symptomatická recidivující hluboká žilní trombóza | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) | |
| Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza | 1  (0,1%) | 0 | |
| Fatální plicní embolie/úmrtí, kde plicní embolie nemůže být vyloučena | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) | |
| Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) | |
| Závažné krvácivé příhody | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) | |
| a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů s následným podáváním 20 mg jednou denně  b) Enoxaparin po dobu minimálně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitaminu 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 vitaminu 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 žilného 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 vitaminu 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=2 419 | Enoxaparin/VKAb)  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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | | |
| Dávkování a doba léčby | Rivaroxabana)  3, 6 nebo 12 měsíců  N=4150 | Enoxaparin/VKAb)  3, 6 nebo12 měsíců  N=4131 | |
| 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/úmrtí, 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 vitaminu 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 | Rivaroxabana)  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 8) byl v primárním parametru účinnosti jak rivaroxabanv dávce 20 mg, tak 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 v dávce 20 mg jednou denně  N=1 107 | Rivaroxaban v dávce 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 v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)  \*\* p<0,001 (superiorita), rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)  + Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně vs. kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominální hodnota)  ++ Rivaroxaban v dávce 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.

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Rivaroxaban je rychle absorbován; maximální koncentrace (Cmax) 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 2,5 mg a 10 mg dávce AUC ani Cmax rivaroxabanu.

Pro 20 mg tabletu byla v důsledku sníženého rozsahu absorpce stanovena biologická dostupnost 66 % při stavu nalačno. Když byly užívány 20 mg 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 v dávce15 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 rivaroxabanu v dávce 10 mg, 15 mg a 20 mg prokázána farmakokinetika závislá na dávce. Ve vyšších dávkách je absorbce rivaroxabanu omezena disolucí, dochází ke snížení biologické dostupností a stupeň absorbce 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 Cmax ve srovnání s tabletou, pokud byl rivaroxaban v granulátu uvolněn v proximální časti 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 Cmax) 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, Vss 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 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 přípravek Rivaroxaban Accord 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 Emax. 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.

Pediatrická populace

Balení pro zahájení léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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.

**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 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

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 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:

Průhledné PVC/hliníkové blistry v pouzdru obsahujícím 49 potahovaných tablet:

42 potahovaných tablet přípravku Rivaroxaban Accord 15 mg a 7 potahovaných tablet přípravku Rivaroxaban Accord 20 mg.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a 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. Sondu 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1488/039

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 6. srpna 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / 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. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95 200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12 14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Řecko

V 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 význačného 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 Rivaroxaban Accord, edukační balíček.

Tento edukační balíček je určený k zvýšení povědomí o potenciálním riziku krvácení během léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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)

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 Rivaroxaban Accord, pokud nastane potřeba nějakého chirurgického nebo invazivního výkonu.

Držitel rozhodnutí o registraci také v každém balení léčivého přípravku poskytne bezpečnostní Informační kartu pro pacienta, jejíž text je obsažen v Příloze III.

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 2,5 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/001-008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR PRO 2,5 MG** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **JEDNODÁVKOVÝ Blistr (10 x 1 tabletA, 100 x 1 tableta) pro 2,5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablety

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**  **Blistr pro 2,5 mg (KALENDÁŘNÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 14 TABLET)** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **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 ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 2,5 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 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 monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

500 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/009-011 (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku 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 štítku na lahvičku)

SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 10 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 10 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

5 potahovaných tablet

10 potahovaných tablet

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/012-020

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR PRO 10 MG** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 10 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **JEDNODÁVKOVÝ Blistr (10 x 1 tabletA, 100 x 1 tableta) pro 10 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 10 mg tablety

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **Blistr pro 10 mg (KALENDÁŘNÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 14 TABLET)** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 10 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **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 ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 10 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 10 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

500 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/021-023 (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 15 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

42 potahovaných tablet

48 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/024-035

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR PRO 15 MG TABLETU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 15 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **JEDNODÁVKOVÝ Blistr (10 x 1 tabletA, 100 x 1 tableta) pro 15 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 15 mg tablety

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **Blistr pro 15 mg (KALENDÁŘNÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 14 TABLET)** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 15 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **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 ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 15 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

500 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/036-038 (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 15 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 20 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

42 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/040-050

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR PRO 20 MG** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 20 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **JEDNODÁVKOVÝ Blistr (10 x 1 tabletA, 100 x 1 tableta) pro 20 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 20 mg tablety

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **Blistr pro 20 mg (KALENDÁŘNÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 14 TABLET)** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Rivaroxaban Accord 20 mg tablety

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **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 ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 20 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

500 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/051-053 (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 20 mg (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

SN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

NN (uvádí se pouze na krabičce, neuvádí se na štítku na lahvičku)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY (42 POTAHOVANÝCH TABLET**

**15 MG A 7 POTAHOVANÝCH TABLET 20 MG) (VČETNĚ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 20 mg

potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Jedna tmavě červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**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 15 mg tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.

Ode dne 22: jedna 20 mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

Den 1 až 21: 15 mg 1 tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.

Ode dne 22: 20 mg 1 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1488/039

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 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**

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 20 mg

potahované tablety

rivaroxabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna červená potahovaná tableta pro týdny 1, 2 a 3 obsahuje rivaroxabanum 15 mg.

Jedna tmavě červená potahovaná tableta pro týden 4 obsahuje rivaroxabanum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**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.

Den 1 až 21: 15 mg 1 tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer) současně s jídlem.

Ode dne 22: 20 mg 1 tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu) současně s jídlem.

DÁVKOVÁNÍ a DÁVKOVACÍ SCHÉMA

Den 1 až 21: jedna 15 mg tableta dvakrát denně (jedna 15 mg tableta ráno a jedna večer).

Ode dne 22: jedna 20 mg tableta jednou denně (užívaná ve stejnou denní dobu).

Úvod léčby Rivaroxaban Accord 15 mg dvakrát denně první 3 týdny

Pokračování léčby Rivaroxaban Accord 20 mg jednou denně 4. týden

Navštivte svého lékaře k zajištění pokračování léčby.

Užívá se s jídlem.

Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**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** |

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 20 mg

rivaroxabanum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

**INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA**

**Informační karta pro pacienta**

Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (zaškrtávací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Rivaroxaban Accord **10 mg** (zaškrtávací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Rivaroxaban Accord **15 mg** (zaškrtávací okénko pro zaškrtnutí předepsané dávky)

Rivaroxaban Accord **20 mg** (zaškrtávací 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 Rivaroxaban Accord (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 Rivaroxaban Accord.

**Co musím vědět o přípravku Rivaroxaban Accord?**

♦ Přípravek Rivaroxaban Accord ovlivňuje srážlivost krve a brání tak tvorbě nebezpečných krevních sraženin.

♦ Přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, neboť by se mohlo zvýšit riziko tvorby krevních sraženin ve Vašem těle.

♦ Než začnete užívat přípravek Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.

**Kdy svého lékaře žádat o radu?**

Jestliže užíváte přípravek snižující srážlivost krve, jako je Rivaroxaban Accord, 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 nezačínejte přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord užívá?**

♦ Aby byla zajištěna optimální ochrana, přípravek Rivaroxaban Accord

* 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.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Rivaroxaban Accord 2,5 mg potahované tablety**

rivaroxabanum

**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 Rivaroxaban Accord a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivaroxaban Accord užívat

3. Jak se přípravek Rivaroxaban Accord užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Rivaroxaban Accord a k čemu se používá**

Byl Vám předepsán přípravek Rivaroxaban Accord,

* 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 Rivaroxaban Accord u dospělých snižuje riziko dalšího infarktu myokardu nebo snižuje riziko úmrtí na onemocnění srdce nebo cév.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord snižuje riziko vzniku krevních sraženin u dospělých (aterotrombotické příhody).

Přípravek Rivaroxaban Accord Vám nebude podáván samotný. Váš lékař vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou.

V některých případech, pokud dostanete přípravek Rivaroxaban Accord po zákroku k otevření zúžené nebo uzavřené tepny na noze, aby se obnovil průtok krve, Vám může lékař předepsat také klopidogrel, který budete krátce užívat spolu s kyselinou acetylsalicylovou.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord užívat**

**Neužívejte přípravek Rivaroxaban Accord**

- 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 ucpání 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

**Rivaroxaban Accord neužívejte a informujte lékaře**, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Rivaroxaban Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékarníkem.

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 opatrnosti při použití přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord“)

▪ 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) nebo nádory žaludku nebo střev nebo pohlavního nebo močového ústrojí

▪ 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 méně než 60 kg

▪ 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 Rivaroxaban Accord 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) Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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**

PřípravekRivaroxaban Accord **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let**. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

**Další léčivé přípravky a přípravek Rivaroxaban Accord**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době, 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 vitaminu 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)

**Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, i**nformujte **svého lékaře** před zahájením užívání přípravku Rivaroxaban Accord, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Rivaroxaban Accord. 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*), rostlinnýpřípravek k léčbě deprese

▪ rifampicin, antibiotikum

**Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, informujte lékaře** před zahájením užívání přípravku Rivaroxaban Accord, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Rivaroxaban Accord. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Rivaroxaban Accord a zda máte být pečlivěji sledován(a).

**Těhotenství a kojení**

Rivaroxaban Accord neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Rivaroxaban Accord spolehlivou antikoncepci. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, ihned informujte lékaře. Ten pak rozhodne o další léčbě.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 nebo obsluhovat žádné nástroje nebo stroje.

**Přípravek Rivaroxaban Accord obsahuje laktózu a sodík**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

**3. Jak se Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord žaludeční sondou.

Rivaroxaban Accord nebudete užívat jako jediný lék.

Váš lékař Vám také řekne, abyste užíval(a) kyselinu acetylsalicylovou. Pokud dostanete přípravek Rivaroxaban Accord po akutním koronárním syndromu, Váš lékař Vám může říci, abyste užíval(a) také tiklopidin.

Pokud dostanete přípravek Rivaroxaban Accord po zákroku k otevření zúžené nebo uzavřené tepny na noze, aby se obnovil průtok krve, může Vám lékař předepsat také klopidogrel, který budete krátce užívat spolu s kyselinou acetylsalicylovou.

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 Rivaroxaban Accord**

Léčbu přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Rivaroxaban Accord zvyšuje riziko krvácení.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rivaroxaban Accord**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, užijte následující dávku v obvyklou dobu.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rivaroxaban Accord**

Užívejte přípravek Rivaroxaban Accord pravidelně tak dlouho, dokud Vám jej Váš lékař bude předepisovat.

Užívání přípravku Rivaroxaban Accord 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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky pro snížení tvorby krevních staženin může i Rivaroxaban Accord 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 zakrnovat 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 změní způsob léčby.

* **Známky závažných kožních reakcí**
* šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevensův-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).
* **Známky závažných alergických reakcí**
* otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto závažných alergickýcjh 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).

**Seznam možných nežádoucích účinků**

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

* 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)

* krvácení do mozku nebo lebeční dutiny
* krvácení do kloubu, které vede k bolesti a otoku kloubu (viz „Známky krvácení“)
* 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)

* 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 (pseudoaneuryzma)

**Velmi vzácné** (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000)

* nahromadění eozinofilů, což je typ granulocytárních bílých krvinek, které způsobují zánět v plicích (eozinofilní pneumonie)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

* selhání ledvin po těžkém krvácení
* krvácení do ledvin někdy s přítomností krve v moči vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)
* 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a 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 Rivaroxaban Accord obsahuje**

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

**Jak přípravek Rivaroxaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg potahované tablety jsou světle žluté kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IL4“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

Rivaroxaban Accord potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/hliníkových blistrech dodávaných:

* v blistrech po 28, 56, 98, 168 nebo 196 tabletách nebo
* v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Rivaroxaban Accord potahované tablety jsou k dispozici také v lahvičkách HDPE obsahujících 30, 90 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

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**

**Rivaroxaban Accord 10 mg potahované tablety**

rivaroxabanum

**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 Rivaroxaban Accord a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivaroxaban Accord užívat

3. Jak se Rivaroxaban Accord užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Rivaroxaban Accord a k čemu se používá**

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord užívat**

**Neužívejte přípravek Rivaroxaban Accord**

- 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 (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

**Rivaroxaban Accord neužívejte a informujte lékaře**, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Rivaroxaban Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékarníkem.

**Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Rivaroxaban Accord 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
* pokud 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 Rivaroxaban Accord”)
* 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) nebo nádory žaludku nebo střev nebo pohlavního nebo močového ústrojí
* 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
* pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic
* 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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**

PřípravekRivaroxaban Accord **se nedoporučuje jedincům ve věku do 18 let**. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

**Další léčivé přípravky a přípravek Rivaroxaban Accord**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době, 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 Rivaroxaban Accord, protože může dojít ke zvýšení účinku přípravku Rivaroxaban Accord.

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 Rivaroxaban Accord, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Rivaroxaban Accord.

Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Rivaroxaban Accord a zda máte být pečlivě sledován(a).

**Těhotenství a kojení**

Rivaroxaban Accord neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 nebo obsluhovat jakékoli nástroje nebo stroje.

**Přípravek Rivaroxaban Accord obsahuje laktózu a sodík**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

**3. Jak se Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 10 mg tableta jednou denně nebo jedna 20 mg tableta jednou denně. Lékař Vám předepsal přípravek Rivaroxaban Accord v dávce 10 mg jednou denně.

Tabletu pokud možno zapíjejte vodou.

Rivaroxaban Accord lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Pokud máte obtíže polknout celou tabletu, poraďte se s lékařem o dalších možnostech, jak užívat přípravek Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord žaludeční sondou.

**Jak se Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Rivaroxaban Accord zvyšuje riziko krvácení.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rivaroxaban Accord**

Pokud jednu dávku vynecháte, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Další tabletu užijte následující den, a poté pokračujte v užívání tablet jednou denně jako dřív.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rivaroxaban Accord**

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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky, které snižují tvorbu krevních staženin, může i Rivaroxaban Accord 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 lebeční dutiny (příznaky mohou zakrnovat 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 změní způsob léčby.

* **Známky závažných kožních reakcí**
* šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevensův-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).
* **Známky závažných alergických reakcí**
* otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto 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).

**Seznam možných nežádoucích účinků**

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

* 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)

* krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz „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)

* 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 (pseudoaneuryzma)

**Velmi vzácné** (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000)

* nahromadění eozinofilů, což je typ granulocytárních bílých krvinek, které způsobují zánět v plicích (eozinofilní pneumonie)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

* selhání ledvin po těžkém krvácení
* krvácení do ledvin někdy s přítomností krve v moči vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)
* 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a 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 Rivaroxaban Accord obsahuje**

- Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 10 mg.

- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**Jak přípravek Rivaroxaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Rivaroxaban Accord 10 mg potahované tablety jsou světle růžové až růžové kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IL1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

Rivaroxaban Accord potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/hliníkových blistrech dodávaných:

- v blistrech po 5, 10, 14, 28, 30, 98 nebo 100 tabletách nebo

- v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Rivaroxaban Accord potahované tablety jsou k dispozici také v lahvičkách HDPE obsahujících 30, 90 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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**

**Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety**

**Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety**

rivaroxabanum

**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 Rivaroxaban Accord a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivaroxaban Accord užívat

3. Jak se Rivaroxaban Accord užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Rivaroxaban Accord a k čemu se používá**

Rivaroxaban Accord obsahuje léčivou látku rivaroxaban a používá se 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 Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord užívat**

**Neužívejte přípravek Rivaroxaban Accord**

‑ 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

**Rivaroxaban Accord neužívejte a informujte lékaře**, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Rivaroxaban Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékarníkem.

**Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Rivaroxaban Accord je zapotřebí**

* pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
  + závážné 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 Rivaroxaban Accord“)
  + 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) nebo nádory žaludku nebo střev nebo pohlavního nebo močového ústrojí
  + 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
* pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic
* 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord **se nedoporučují u dětí s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.**

O použití přípravku Rivaroxaban Accord u dětí a dospívajících není v indikacích vztahujících se na dospělé k dispozici dostatek informací.

**Další léčivé přípravky a přípravek Rivaroxaban Accord**

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 vitaminu 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 Rivaroxaban Accord, 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)*, rostlinnýpřípravek na depresi,
* rifampicin, antibiotikum.

**Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká**, **informujte svého lékaře** před zahájením užívání přípravku Rivaroxaban Accord, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Rivaroxaban Accord.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Rivaroxaban Accord a zda máte být pečlivě sledován(a).

**Těhotenství a kojení**

Rivaroxaban Accord neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, nebo obsluhovat jakékoli nástroje a stroje.

**Přípravek Rivaroxaban Accord obsahuje laktózu a sodík**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

**3. Jak se Rivaroxaban Accord užívá**

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 20 mg jednou denně.

Pokud máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na jednu tabletu přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 15 mg jednou denně (nebo na jednu tabletu přípravku Rivaroxaban Accord 10 mg jednou denně v případě, že Vaše ledviny nefungují správně) podávanou současně s protidestičkovým léčivým přípravkem, 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 Rivaroxaban Accord 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Rivaroxaban Accord 20 mg jednou denně.

Po nejméně 6 měsících léčby krevních sraženin se lékař může rozhodnout pokračovat v léčbě buď jednou 10 mg tabletou jednou denně nebo jednou 20 mg tabletou jednou denně.

Pokud máte onemocnění ledvin a užíváte jednu tabletu přípravku Rivaroxaban Accord 20 mg jednou denně, může se lékař rozhodnout po třech týdnech snížit dávku na jednu tabletu přípravku Rivaroxaban Accord 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

**Děti a dospívající**

Dávka přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 15 mg** jednou denně.

• Doporučená dávka pro děti a dospívající **s tělesnou hmotností 50 kg** nebo více je jedna tableta **přípravku Rivaroxaban Accord 20 mg** jednou denně.

Každou dávku přípravku Rivaroxaban Accord užijte 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 Rivaroxaban Accord závisí na tělesné hmotnosti, je důležité navštěvovat lékaře podle dohody; pokud se totiž tělesná hmotnost změní, může být nutné dávku upravit.

**Dávku přípravku Rivaroxaban Accord nikdy neupravujte sám (sama).** Dávku upraví lékař, pokud to bude nutné.

Nerozdělujte tabletu ve snaze poskytnout zlomek dávky tablety. Pokud je požadována nižší dávka, použijte prosím alternativní balení granulí rivaroxabanu pro perorální suspenzi dostupnou na trhu.

U dětí a dospívajících, kteří nejsou schopni polykat tablety celé, použijte granule rivaroxabanu pro přípravu perorální suspenze.

Není-li perorální suspenze k dispozici, můžete tabletu přípravku Rivaroxaban Accord těsně před užitím rozdrtit a smísit s vodou nebo jablečným pyré. Tuto směs pak zajezte. Je-li to nezbytné, lékař Vám také může podat rozdrcenou tabletu přípravku Rivaroxaban Accord žaludeční sondou.

**Pokud dávku vyplivnete nebo pokud zvracíte**

* do 30 minut po užití přípravku Rivaroxaban Accord, užijte novou dávku.
* více než 30 minut po užití přípravku Rivaroxaban Accord, novou dávku **neužívejte**. V takovém případě užijte další dávku přípravku Rivaroxaban Accord v obvyklou dobu.

Pokud opakovaně dávku přípravku Rivaroxaban Accord vyplivnete nebo ji po užití vyzvracíte, kontaktujte lékaře.

**Kdy se Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord v časových intervalech podle pokynů svého lékaře.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Rivaroxaban Accord, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Rivaroxaban Accord zvyšuje riziko krvácení.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rivaroxaban Accord**

Dospělí, děti a dospívající:

* Pokud užíváte jednu 20 mg nebo jednu 15 mg 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.

Dospělí:

* Pokud užíváte jednu 15 mg tabletu dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15 mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15 mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15 mg tablety dvakrát denně.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rivaroxaban Accord**

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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky,které snižují tvorbu krevních staženin, může i Rivaroxaban Accord 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 změní způsob léčby.

* **Známky závažných kožních reakcí**
* šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevensův-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 osob).
* **Známky závažných alergických reakcí**
* otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto 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).

**Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků**

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

* 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)

* krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz „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)

* 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 tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

**Velmi vzácné** (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000)

* nahromadění eozinofilů, což je typ granulocytárních bílých krvinek, které způsobují zánět v plicích (eozinofilní pneumonie)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

* selhání ledvin po těžkém krvácení
* krvácení do ledvin někdy s přítomností krve v moči vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)
* 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 Rivaroxaban Accord 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak Rivaroxaban Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a 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 Rivaroxaban Accord obsahuje**

‑ Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg.

‑ Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**Jak Rivaroxaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Rivaroxaban Accord 15 mg: červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 5,00 mm s vyraženým „IL“ na jedné straně a „2“ na straně druhé.

Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/hliníkových blistrech dodávaných:

- v blistrech po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 nebo 100 tabletách nebo

- v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety jsou k dispozici také v lahvičkách HDPE obsahujících 30, 90 nebo 500 tablet.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tmavě červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IL3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/hliníkových blistrech dodávaných:

- v blistrech po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 nebo 100 tabletách nebo

- v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety jsou k dispozici také v lahvičkách HDPE obsahujících 30, 90 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95‑200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

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**

**Rivaroxaban Accord 15 mg potahované tablety**

**Rivaroxaban Accord 20 mg potahované tablety**

**Balení pro zahájení léčby**

(Není určeno pro použití u dětí)

rivaroxabanum

**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 Rivaroxaban Accord a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rivaroxaban Accord užívat

3. Jak se Rivaroxaban Accord užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Rivaroxaban Accord uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Rivaroxaban Accord a k čemu se používá**

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord užívat**

**Neužívejte přípravek Rivaroxaban Accord**

‑ 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

**Rivaroxaban Accord neužívejte a informujte lékaře**, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Rivaroxaban Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékarníkem.

**Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Rivaroxaban Accord je zapotřebí**

* pokud máte zvýšené riziko krvácení, které se může vyskytnout v situacích, jako například:
  + závážné 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 Rivaroxaban Accord“)
* 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) nebo nádory žaludku nebo střev nebo pohlavního nebo močového ústrojí
* 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
* pokud lékař rozhodne, že je Váš krevní tlak nestabilní nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z Vašich plic
* 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord**

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 vitaminu 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 Rivaroxaban Accord, 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)*, rostlinnýpřípravek na depresi,
* rifampicin, antibiotikum.

**Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká**, **informujte svého lékaře** před zahájením užívání přípravku Rivaroxaban Accord, protože může dojít k zeslabení účinku přípravku Rivaroxaban Accord.

Lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Rivaroxaban Accord a zda máte být pečlivě sledován(a).

**Těhotenství a kojení**

Rivaroxaban Accord neužívejte, jestliže jste těhotná nebo kojíte. Pokud byste mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord může způsobovat závratě (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit, jezdit na kole vozidla nebo obsluhovat jakékoli nástroje nebo stroje.

**Přípravek Rivaroxaban Accord obsahuje laktózu a sodík**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

**3. Jak se Rivaroxaban Accord užívá**

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord žaludeční sondou.

**Kolik přípravku užívat**

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Rivaroxaban Accord 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté je doporučená dávka jedna tableta přípravku Rivaroxaban Accord 20 mg jednou denně.

Toto balení pro zahájení léčby přípravku Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 15 mg jednou denně, jestliže je riziko krvácení vyšší než riziko vzniku další sraženiny.

**Kdy se Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře. Nadměrné množství přípravku Rivaroxaban Accord zvyšuje riziko krvácení.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rivaroxaban Accord**

* Pokud užíváte jednu 15 mg tabletu dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji co nejdříve si vzpomenete. Neužívejte více než dvě 15 mg tablety během jednoho dne. Jestliže zapomenete užít jednu dávku, můžete užít dvě 15 mg tablety najednou, aby bylo dosaženo celkového množství dvou tablet (30 mg) v jednom dni. Následující den pokračujte v užívání jedné 15 mg tablety dvakrát denně.
* Pokud užíváte jednu 20 mg 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 Rivaroxaban Accord**

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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky, které snižují tvorbu krevních strženin), může i Rivaroxaban Accord 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 změní způsob léčby.

* **Známky závažných kožních reakcí**
* šířící se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo slizniční léze, např. v ústech nebo očích (Stevensův-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).

* **Známky závažných alergických reakcí**
* otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; obtíže při polykání; kopřivka a obtíže při dýchání, náhlý pokles krevního tlaku. Frekvence těchto 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).

**Souhrnný seznam možných nežádoucích účinků**

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

* 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):

* krvácení do mozku nebo lebeční dutiny (viz „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)

* 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 tříslech jako komplikace srdečního výkonu, při kterém je katetr zaveden do tepny na dolní končetině (pseudoaneuryzma)

**Velmi vzácné** (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000)

* nahromadění eozinofilů, což je typ granulocytárních bílých krvinek, které způsobují zánět v plicích (eozinofilní pneumonie)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

* selhání ledvin po těžkém krvácení
* krvácení do ledvin někdy s přítomností krve v moči vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)
* 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak Rivaroxaban Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru 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 Rivaroxaban Accord obsahuje**

‑ Léčivou látkou je rivaroxabanum. Jedna tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg v daném pořadí.

Jádro tablety

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

mikrokrystalická celulóza (E460)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

makrogol 4000 (E1521)

hypromelóza 2910 (jmenovitá viskozita 5,1 mPa.S) (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

**Jak Rivaroxaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

Rivaroxaban Accord 15 mg: červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 5,00 mm s vyraženým „IL“ na jedné straně a „2“ na straně druhé.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tmavě červené kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IL3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4 týdenní 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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

**Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nizozemsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Řecko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

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