

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Svariya 10 mg filmy dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 10 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 0,125 mg glycerolmakrogol-hydroxystearátu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek je uveden v bodě 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Film dispergovatelný v ústech

Světle červený obdélníkový tenký film rozpustný v ústech. Každý film má rozměry přibližně 20 x 28 mm a *tloušťku 0,080 mm*.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4. Terapeutické indikace

Prevence žilní tromboembolie (*venous thromboembolism*, VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu.

Léčba hluboké žilní trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT) a plicní embolie (*pulmonary embolism*, PE) a prevence recidivy DVT a PE u dospělých. (Informace o hemodynamicky nestabilních pacientech s PE viz bod 4.4.)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

Doporučená dávka je 10 mg rivaroxabanu perorálně jednou denně. Počáteční dávka má být podána 6 až 10 hodin po operaci, za předpokladu, že byla dosažena hemostáza.

Délka léčby závisí na individuálním riziku pacienta pro žilní tromboembolismus, které je určeno typem ortopedické operace.

- U pacientů podstupujících velkou operaci kyčle je doporučena délka užívání 5 týdnů.
- U pacientů podstupujících velkou operaci kolena je doporučena délka užívání 2 týdny.

Pokud pacient vynechá dávku, musí přípravek Svariya užít hned a následující den pokračovat v užívání jedné dávky denně jako dosud.

Léčba DVT, léčba PE a prevence recidivy DVT a PE

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní DVT nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů, následovaná dávkou 20 mg jednou denně pro pokračování léčby a prevenci recidivy DVT a PE.

U pacientů s DVT nebo PE vyvolanou významnými přechodnými rizikovými faktory (tj. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo traumatem) je třeba zvážit krátkodobou léčbu (nejméně 3 měsíce). U pacientů s vyvolanou DVT nebo PE, která nesouvisí s významnými přechodnými rizikovými faktory, s nevyvolanou DVT nebo PE nebo s anamnézou recidivující DVT nebo PE je třeba zvážit delší léčbu.

Pokud je indikována dlouhodobá prevence recidivující DVT a PE (po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy DVT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u pacientů, u kterých se během prodloužené prevence přípravkem Svarya 10 mg jednou denně objevila recidiva DVT nebo PE, je třeba zvážit dávku Přípravku Svarya 20 mg jednou denně.

Délka léčby a volba dávky mají být individuálně přizpůsobeny po pečlivém zvážení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	Časové období	Dávkovací schéma	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující DVT a PE	1. až 21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Od 22. dne	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivy DVT a PE	Po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), pacient má okamžitě užít přípravek Svarya, aby byl zajištěn příjem dávky 30 mg přípravku Přípravku Svarya denně. V tomto případě lze užít najednou dva 15mg filmy dispergovatelné v ústech. Pacient má pokračovat v pravidelném užívání 15 mg dvakrát denně, jak je doporučeno, následující den.

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby jednou denně, pacient má okamžitě užít přípravek Přípravku Svarya a následující den pokračovat v doporučeném dávkování jednou denně. Dávka nemá být zdvojnásobena v rámci stejného dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Přechod z antagonistů vitamínu K (vitamin K antagonists, VKA) na Přípravku Svarya

U pacientů léčených pro DVT, PE a prevenci recidivy má být léčba VKA ukončena a léčba přípravkem Přípravku Svarya má být zahájena, jakmile je $INR \leq 2,5$.

Při přechodu pacientů z VKA na Přípravku Svarya budou hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (*international normalized ratio*, INR) po užití Přípravku Svarya falešně zvýšené. INR není platný pro měření antikoagulační aktivity Svarya, a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

Přechod z Přípravku Svarya na antagonisty vitamínu K (VKA)

Při přechodu z Přípravku Svarya na VKA existuje riziko nedostatečné antikoagulace. Během přechodu na alternativní antikoagulans je třeba zajistit nepřetržitou adekvátní antikoagulaci. Je třeba poznamenat, že Přípravku Svarya může přispívat ke zvýšení INR.

U pacientů přecházejících z přípravku Přípravku Svarya na VKA by měl být VKA podáván souběžně, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Během prvních dvou dnů přechodného období má být použito standardní počáteční dávkování VKA, následované dávkováním VKA podle výsledků testů INR.

Pokud pacienti užívají současně Přípravku Svarya a VKA, nemá být INR testován dříve než 24

hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou Svariya. Po vysazení Přípravku Svariya lze INR test provést spolehlivě nejméně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Přechod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Svariya

U pacientů, kteří v současné době užívají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálních antikoagulancií a začněte podávat Přípravku Svariya 0 až 2 hodiny před plánovaným podáním další dávky parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů) nebo v okamžiku přerušení nepřetržitého podávání parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

Přechod ze Svariya na parenterální antikoagulancia

První dávku parenterálního antikoagulancia podávejte v době, kdy by byla podána další dávka Svariya.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

- Pro prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu není nutné upravovat dávku 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).
- Pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci recidivy DVT a PE není nutné upravovat doporučenou dávku u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté, když je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud posouzené riziko krvácení u pacienta převyšuje riziko recidivy DVT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelování a nebylo studováno v tomto klinickém prostředí (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutné dávku upravovat.

Porucha funkce jater

Přípravku Svariya je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater poruchou funkce jaterspojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu třídy B a C dle Childa a Pugh (viz body 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Pohlaví

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se přípravek Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let.

Způsob podání

Přípravku Svarya 10 mg film dispergovatelný v ústech jsou určeny k perorálnímu podání a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla a také s vodou nebo bez vody (viz bod 5.2). Film se má nechat rozpadnout v ústech pacienta, než je spolknut spolu se slinami.

- a) Aby bylo možné sáček otevřít, je třeba jej držet kratší stranou nahoru, která je označena šipkou.
- b) Sáček se pak otevře jemným odtržením obou částí v místě označeném šipkou. Každou část je třeba držet mezi palcem a ukazováčkem, přičemž každou část držíte jednou rukou.
- c) Obě části sáčku je třeba roztrhnout v opačných směrech, dokud se úplně neoddělí. Film dispergovatelný v ústech bude odkrytý a bude se nacházet na jedné z polovin sáčku.
- d) Film dispergovatelný v ústech má být vyjmut ze sáčku suchými prsty a umístěn přímo na jazyk. Ústa pacienta mají být prázdná. Film dispergovatelný v ústech má být užit ihned po otevření sáčku.

Důležité: S filmem dispergovatelným v ústech se nesmí manipulovat mokřýma rukama.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významné riziko pro závažné krvácení. To může zahrnovat současné nebo nedávné gastrointestinální vředy, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, ní známo nebo podezřelé jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneuryzma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.

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

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu Třídy B a C dle Childa a Pugh (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během celé léčby se doporučuje klinické sledování v souladu s antikoagulační praxí.

Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií je třeba pacienty užívající Přípravku Svarya pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytují příznaky krvácení. Doporučuje se opatrné užívání u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. V případě závažného krvácení je třeba podávání přípravku Svarya přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno krvácení do sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní

vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné.

Několik podskupin pacientů, jak je podrobně popsáno níže, má zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti musí být po zahájení léčby pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují příznaky a symptomy krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). U pacientů, kteří užívají Přípravku Svarya k prevenci VTE po elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, lze toto provádět pravidelným fyzikálním vyšetřením pacientů, pečlivým sledováním drenáže chirurgické rány a pravidelným měřením hemoglobinu. Jakýkoli nevysvětlitelný pokles hemoglobinu nebo krevního tlaku by měl vést k hledání místa krvácení.

Ačkoli léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktor Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanem může pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a urgentní operaci (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšené (v průměru 1,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení.

Přípravku Svarya se má používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Svarya se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky (jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteázy HIV (např. ritonavir). Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, a proto mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu do klinicky relevantní míry (v průměru 2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

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

Další rizikové faktory krvácení

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

- vrozené nebo získané poruchy srážlivosti krve
- nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé onemocnění střev, ezofagitida, gastritida a gastroezofageální refluxní choroba)
- vaskulární retinopatie
- bronchiectázie nebo anamnéza plicního krvácení

Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou být současně vystaveni vyššímu riziku krvácení a trombózy. Individuální přínos antitrombotické léčby je třeba zvážit vzhledem k riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na lokalizaci nádoru, protinádorové léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními novotvary s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s umělými chlopněmi

Rivaroxaban se nemá používat k tromboprophylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetriální náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla studována u pacientů s umělými srdečními chlopněmi; proto neexistují žádné údaje, které by podporovaly tvrzení, že rivaroxaban poskytuje adekvátní antikoagulaci u této populace pacientů. Léčba přípravkem Přípravku Svarya se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC), včetně rivaroxabanu, se nedoporučují u pacientů s anamnézou trombózy, u kterých byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I), může být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Operace zlomeniny kyčle

Rivaroxaban nebyl studován v intervenčních klinických studiích u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle za účelem hodnocení účinnosti a bezpečnosti.

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

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Při použití neuroaxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčeni antitrombotickými látkami k prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto událostí může být zvýšeno pooperačním použitím zavedených epidurálních katétrů nebo souběžným užíváním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může být také zvýšeno traumatickou nebo opakovanou epidurální nebo spinální punkcí. Pacienti musí být často sledováni, zda nevykazují příznaky a symptomy neurologického poškození (např. necitlivost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zaznamenáno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnostika a léčba. Před neuraxiálním zákrokem by lékař měl zvážit potenciální přínos versus riziko u pacientů léčených antikoagulancii nebo u pacientů, kteří mají být léčeni antikoagulancii pro tromboprophylaxi.

Aby se snížilo potenciální riziko krvácení spojené se současným užíváním rivaroxabanu a neuraxiální (epidurální/spinální) anestézie nebo spinální punkce, je třeba zvážit farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkce se nejlépe provádí v době, kdy je antikoagulační účinek rivaroxabanu odhadován jako nízký (viz bod 5.2).

Před odstraněním epidurálního katétru by mělo uplynout nejméně 18 hodin od posledního podání rivaroxabanu. Po odstranění katétru by mělo uplynout nejméně 6 hodin před podáním další dávky rivaroxabanu.

V případě traumatické punkce je třeba podání rivaroxabanu odložit o 24 hodin.

Doporučené dávkování před a po invazivních zákrocích a chirurgických intervencích jiných než elektivní operace náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

Pokud je nutný invazivní zákrok nebo chirurgický zákrok, je třeba podávání přípravku Svariya 10 mg přerušit nejméně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékaře.

Pokud nelze zákrok odložit, je třeba zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti zákroku. Podávání přípravku Svariya má být obnoveno co nejdříve po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace umožňuje a pokud bylo podle posouzení ošetřujícího lékaře dosaženo adekvátní hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Dermatologické reakce

V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu, v souvislosti s užíváním rivaroxabanu (viz bod 4.8). Pacienti se zdají být nejvíce ohroženi těmito reakcemi na počátku léčby: ve většině případů se reakce objevuje během prvních týdnů léčby. Rivaroxaban by měl být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. šířící se, intenzivní a/nebo s puchýřky) nebo jakýchkoli jiných příznaků precitlivělosti ve spojení s lézemi sliznice.

Informace o pomocných látkách

Glycerolmakrogol-hydroxystearát může způsobit žaludeční podráždění žaludku a průjem.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému / 1,6násobnému zvýšení průměrné hodnoty C_{max} rivaroxabanu, s významným zvýšením farmakodynamických účinků, které mohou vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Svariya nedoporučuje u pacientů, kteří souběžně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteázy HIV. Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp (viz bod 4.4).

U účinných látek, které silně inhibují pouze jednu z eliminačních cest rivaroxabanu, buď CYP3A4, nebo P-gp, se očekává menší zvýšení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení $C_{(max)}$. Interakce s klarithromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

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

U subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému

zvýšení $C_{\max}$ ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Účinek erythromycinu je aditivní k poruše funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), považovaný za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,3násobnému zvýšení průměrné $C_{\max}$. Interakce s flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Vzhledem k omezeným dostupným klinickým údajům o dronedaronu se má zabránit souběžnému podávání s rivaroxabanem.

Antikoagulancia

Po kombinovaném podání enoxaparinu (jednorázová dávka 40 mg) s rivaroxabanem (jednorázová dávka 10 mg) byl pozorován aditivní účinek na aktivitu anti-faktoru Xa bez dalších účinků na koagulační testy (PT, aPTT). Enoxaparin neměl vliv na farmakokinetiku rivaroxabanu. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulancii (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace krevních destiček

Po souběžném podání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo pozorováno žádné klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Nicméně u některých jedinců může být farmakodynamická odpověď výraznější.

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

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

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

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že u pacientů existuje zvýšené riziko krvácení v případě souběžného užívání SSRI nebo SNRI kvůli jejich hlášenému účinku na trombocyty/trombocyty. Při souběžném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla ve všech léčebných skupinách pozorována numericky vyšší míra závažného nebo nezávažného klinicky relevantního krvácení.

Warfarin

Při převodu pacientů z vitamínu K antagonisty warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšilo protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány individuální hodnoty INR až 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a endogenní trombinový potenciál byly aditivní.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během období konverze, lze použít anti-faktor Xa aktivitu, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly ovlivněny warfarinem. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu všechny testy (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) odrážely pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky warfarinu během konverzního období, lze použít měření INR při $C_{\min}$ rivaroxabanu (24 hodin po předchozím užití rivaroxabanu), protože tento test je v tomto časovém bodě 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% snížení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu s paralelním snížením jeho farmakodynamických účinků. Současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto by se mělo zabránit současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud pacient není pečlivě sledován z hlediska příznaků a symptomů trombózy.

Jiné souběžné terapie

Při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje žádné významné izoformy CYP, jako je CYP3A4. Nebyla pozorována žádná klinicky relevantní interakce s potravinami (viz bod 4.2).

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u kojících žen nebyla stanovena. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban se vylučuje do mateřského mléka. Proto je Přípravku Svariya v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit/ukončit léčbu.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie s rivaroxabanem u lidí za účelem hodnocení účinků na fertilitu. Ve studii plodnosti samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravku Svariya má malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je synkopa (častost: méně častá) a závratě (častost: častá) (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto nežádoucí účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena v třinácti klíčových studiích fáze III (viz tabulka 1).

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

Tabulka 1: Počet studovaných 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 (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci kyčelního nebo koleního kloubu	6 097	10 mg	39 dní
Prevence VTE u pacientů s interním onemocněním	3 997	10 mg	39 dní
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1. – 21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po nejméně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená podle tělesné hmotnosti k dosažení podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých léčených pro DVT 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po ACS	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávané společně s ASA nebo ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	18 244	5 mg v kombinaci s ASA nebo 10 mg samostatně	47 měsíců
	3 256	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

* Pacienti, kteří byli vystaveni alespoň jedné dávce rivaroxabanu

** Ze studie VOYAGER PAD

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

Tabulka 2: Četnost krvácení* a anémie u pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu v dokončených studiích fáze III u dospělých a dětí

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence žilní tromboembolie u pacientů s	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů

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

* Ve všech studiích s rivaroxabanem jsou shromažďovány, hlášeny a posuzovány všechny případy krvácení.

** Ve studii COMPASS je incidence anémie nízká, protože byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků.

*** Byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků.

Ze studie VOYAGER PAD

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a pediatrických pacientů je shrnuta v tabulce 3 níže podle systémových orgánových tříd (v MedDRA) a podle četnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známoní 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	Mozkové a			

hlavy	intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (vč. krvácení do spojivky)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenzní stav, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy				
Krvácení z dásní, krvácení do zažívacího traktu (včetně krvácení do konečníku), bolesti zažívacího traktu a břicha, dyspepsie, nevolnost, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení hladiny transamináz	Porucha funkce jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi ^A , zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení konjugovaného bilirubinu (s nebo bez souběžného zvýšení hodnoty ALT), cholestáza, hepatitida (vč. hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
Svědění (včetně méně častých případů generalizovaného svědění), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
Bolest končetin ^A	Hemartróza	Svalové krvácení		Kompartmentový syndrom sekundární k krvácení
Poruchy ledvin a močového ústrojí				
Krvácení do urogenitálního traktu (vč. hematurie a				Selhání ledvin/akutní selhání ledvin v důsledku krvácení,

menoragie ^B), poruchy funkce ledvin (vč. zvýšení kreatininu v krvi , zvýšená hladina močoviny v krvi)				které způsobilo hypoperfuzi, Antikoagulační nefropatie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, snížená celková síla a energie (vč. únava a astenie)	Necitlivost (včetně malátnosti)	Lokální otoky ^A		
Vyšetření				
	Zvýšená hladina LDH ^A , zvýšená hladina lipázy ^A , zvýšená hladina amylázy ^A			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z rány ^A		Vaskulární pseudoaneuryzma ^C		

- A: pozorováno při prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu
- B: pozorováno při léčbě DVT, PE a prevenci recidivy, která je velmi častá u žen < 55 let
- C: pozorováno jako neobvyklé při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po ACS (po perkutánní koronární intervenci)
- * Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem stanovený selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků. Po analýze těchto studií se incidence nežádoucích účinků nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky léku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může být užívání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem skrytého nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích byly během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorovány krvácení do sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení z urogenitálního traktu včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné. Riziko krvácení může být zvýšeno u určitých skupin pacientů, např. u pacientů s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo u pacientů souběžně léčených léky ovlivňujícími hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo delší.

Hemoragické komplikace se mohou projevit jako slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je bolest na hrudi nebo angina pectoris.

U rivaroxabanu byly hlášeny ní známo komplikace sekundární k těžkému krvácení, jako je kompartmentový syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulanty. Při hodnocení stavu každého pacienta léčeného antikoagulancii je proto třeba zvážit možnost krvácení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Byly hlášeny vzácné případy předávkování až 1 960 mg. V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda se u něj nevyskytnou krvácivé komplikace nebo jiné nežádoucí účinky (viz část „Léčba krvácení“). Vzhledem k omezené absorpci se při supratераpeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších neočekává žádný stropový účinek bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice.

K dispozici je specifické antidotum (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu (viz souhrn údajů o přípravku andexanet alfa).

V případě předávkování rivaroxabanem lze zvážit použití aktivního uhlí ke snížení absorpce.

Léčba krvácení

Pokud se u pacienta užívajícího rivaroxaban vyskytnou krvácivé komplikace, je třeba odložit další podání rivaroxabanu nebo léčbu přerušit, podle toho, co je vhodné. Rivaroxaban má poločas rozpadu přibližně 5 až 13 hodin (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a místa krvácení. Podle potřeby lze použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. při těžké epistaxi), chirurgická hemostáza s postupy k zastavení krvácení, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, krevní produkty (koncentráty červených krvinek nebo čerstvá mražená plazma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyt trombocyty. Pokud nelze krvácení kontrolovat výše uvedenými opatřeními, je třeba podat buď specifický inhibitor faktoru Xa (andexanet alfa), který antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifického prokoagulačního činidla, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současné době však existují pouze velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u osob užívajících rivaroxaban. Doporučení je rovněž založeno na omezených neklinických údajích. Je třeba zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a titrovat dávku v závislosti na zlepšení krvácení. V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s odborníkem na koagulaci (viz bod 5.1).

Protamin sulfát a vitamin K by neměly ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. Zkušenosti s kyselinou tranexamovou jsou omezené a se kyselinou aminokapronovou a aprotininem u osob užívajících rivaroxaban nejsou žádné. Neexistuje ani vědecké zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa s perorální biologickou dostupností. Inhibice faktoru Xa přerušuje vnitřní a vnější cestu kaskády srážení krve, čímž inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vývoj trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U člověka byla pozorována inhibice aktivity faktoru Xa závislá na dávce. Protrombinový čas (PT) je ovlivňován rivaroxabanem způsobem závislým na dávce, s úzkou korelací s plazmatickými koncentracemi (hodnota r rovná 0,98), pokud se pro testování používá Neoplastin. Jiné reagenty by poskytovaly odlišné výsledky. Výsledek PT se stanoví v sekundách, protože INR je kalibrován a validován pouze pro kumarinové deriváty a nelze jej použít pro žádné jiné antikoagulanty. U pacientů podstupujících větší ortopedický chirurgický zákrok se 5/95 percentily pro PT (Neoplastin) 2–4 hodiny po požití tablety (tj. v době maximálního účinku) pohybovaly v rozmezí 13 až 25 s (výchozí hodnoty před chirurgickým zákrokem 12 až 15 s).

V klinické farmakologické studii zaměřené na reverzi farmakodynamiky rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů ($n = 22$) byly hodnoceny účinky jednorázových dávek (50 IU/kg) dvou různých typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC snížil průměrné hodnoty Neoplastin PT přibližně o 1,0 sekundu během 30 minut, zatímco u 4-faktorového PCC bylo pozorováno snížení přibližně o 3,5 sekundy. Naopak 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový účinek na reverzi změn v endogenní tvorbě trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a HepTest jsou také prodlouženy v závislosti na dávce; nejsou však doporučeny k hodnocení farmakodynamického účinku rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není nutné monitorovat koagulační parametry.

Pokud je to však klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v prevenci VTE, tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících větší ortopedický chirurgický zákrok na dolních končetinách. V kontrolovaných randomizovaných dvojité zaslepených klinických studiích fáze III, tzv. programu RECORD, bylo zkoumáno více než 9 500 pacientů (7 050 podstupujících totální náhradu kyčelního kloubu a 2 531 podstupujících totální náhradu kolenního kloubu).

Rivaroxaban 10 mg jednou denně (od) podávaný nejdříve 6 hodin po operaci byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg jednou denně podávaným 12 hodin před operací.

Ve všech třech studiích fáze III (viz tabulka 4) rivaroxaban významně snížil výskyt celkové VTE (jakákoli venograficky detekovaná nebo symptomatická DVT, nefatální PE a úmrtí) a závažné VTE (proximální DVT, nefatální PE a úmrtí související s VTE), což byly předem stanovené primární a sekundární cílové parametry. Kromě toho byla ve všech třech studiích incidence symptomatické VTE (symptomatická DVT, nefatální PE, úmrtí související s VTE) nižší u pacientů léčených rivaroxabanem ve srovnání s pacienty léčenými enoxaparinem.

Hlavní bezpečnostní cílový parametr, závažné krvácení, vykazoval srovnatelné míry u pacientů léčených rivaroxabanem 10 mg ve srovnání s enoxaparinem 40 mg.

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

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
Studovaná populace	4 541 pacientů podstupujících totální endoprotézu kyčelního	2 509 pacientů podstupujících totální endoprotézu kyčelního kloubu	2 531 pacientů podstupujících totální náhradu kolenního kloubu

	kloubu								
Léčebná dávka a délka léčby 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
Celkem 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
Závažná 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
Symptomatická VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Vážné krvácení	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analýza souhrnných výsledků studií fáze III potvrdila údaje získané v jednotlivých studiích týkající se snížení celkové VTE, závažné VTE a symptomatické VTE při podávání rivaroxabanu v dávce 10 mg jednou denně ve srovnání s enoxaparinem v dávce 40 mg jednou denně.

Kromě programu fáze III RECORD byla provedena postregistrační, neintervenční, otevřená kohortová studie (XAMOS) u 17 413 pacientů podstupujících závažný ortopedický chirurgický zákrok na kyčli nebo koleni, aby se porovnal rivaroxaban s jinou farmakologickou tromboprophylaxi (standardní léčbou) v reálných podmínkách. Symptomatická VTE se vyskytla u 57 (0,6 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 8 778) a u 88 (1,0 %) pacientů ve skupině se standardní léčbou (n = 8 635; HR 0,63; 95 % CI 0,43–0,91); bezpečnostní populace). K závažnému krvácení došlo u 35 (0,4 %) a 29 (0,3 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem a ve skupině se standardní léčbou (HR 1,10; 95% CI 0,67–1,80). Výsledky byly tedy v souladu s výsledky klíčových randomizovaných studií.

Léčba DVT, PE a prevence recidivy DVT a PE

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v počáteční a pokračující léčbě akutní DVT a PE a v prevenci recidivy.

V čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo zkoumáno více než 12 800 pacientů. Dále byla provedena předem definovaná souhrnná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo zkoumáno 3 449 pacientů s akutní DVT z hlediska léčby DVT a prevence recidivy DVT a PE (pacienti, u kterých se projevila symptomatická PE, byli z této studie vyloučeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Během počátečních 3 týdnů léčby akutní DVT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo zkoumáno 4 832 pacientů s akutní PE z hlediska léčby PE a prevence recidivy DVT a PE. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Pro počáteční léčbu akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studiích Einstein DVT i Einstein PE sestával srovnávací léčebný režim z enoxaparinu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud PT/INR nedosáhlo terapeutického rozmezí ($\geq 2,0$). Léčba byla pokračována s dávkou antagonisty vitamínu K upravenou tak, aby hodnoty PT/INR zůstaly v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo zkoumáno 1 197 pacientů s DVT nebo PE z hlediska prevence recidivy DVT a PE. Léčba trvala dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří absolvovali 6 až 12 měsíců léčby žilní tromboembolie, v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem definované primární a sekundární výsledky účinnosti. Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidiva VTE definovaná jako kombinace recidivy hluboké žilní trombózy () nebo fatální nebo nefatální plicní embolie (PE). Sekundární výsledek účinnosti byl definován jako kombinace recidivy hluboké žilní trombózy, nefatální plicní embolie a úmrtnosti z jakékoli příčiny.

Ve studii Einstein Choice bylo sledováno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou DVT a/nebo PE, kteří absolvovali 6–12měsíční antikoagulační léčbu, z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivy DVT nebo PE. Pacienti s indikací k pokračování v terapeutické antikoagulační léčbě byli ze studie vyloučeni. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dní). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byly srovnávány s 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně.

Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující VTE definovaná jako kombinace recidivující DVT nebo fatální nebo nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 5) bylo prokázáno, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); poměr rizik (HR): 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test nadřazenosti)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,67 (95% CI: 0,47–0,95), nominální hodnota $p = 0,027$ ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 60,3 % času při průměrné délce léčby 189 dnů a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v centrech ve stejně velkých tercích a incidencí recidivující VTE ($P=0,932$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) i sekundárního bezpečnostního parametru (závažné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z fáze III studie Einstein DVT

Studovaná populace	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 718
Symptomatická recidivující VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE/úmrť, kdy nelze vyloučit PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů, poté 20 mg jednou denně
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA
* $p < 0,0001$ (nepodřazenost vůči předem stanovenému HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (nadřazenost)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 6) bylo prokázáno, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p=0,0026$ (test neinferiority); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominální hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 63 % času po dobu průměrné délky léčby 215 dnů a 57 %, 62 % a 65 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v enoxaparinu/VKA v rovnoměrně rozdělených tercích a incidencí recidivujících VTE ($p = 0,082$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) byla mírně nižší ve skupině léčených rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčených enoxaparinem/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidence sekundárního bezpečnostního parametru (závažné krvácivé příhody) byla nižší ve skupině s rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině s enoxaparinem/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z fáze III studie Einstein PE

Studovaná populace	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 413
Symptomatická recidivující VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů, poté 20 mg jednou denně
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA
* $p < 0,0026$ (nehorší než předem stanovený HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Byla provedena předem stanovená souhrnná analýza výsledků studií Einstein DVT a Einstein PE (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze souhrnné analýzy studií fáze III Einstein DVT a Einstein PE

Studovaná populace	8 281 pacientů s akutní symptomatickou DVT nebo PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatická recidivující VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí v případě PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)

nelze vyloučit		
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a Rivaroxaban 15 mg dvakrát denně po dobu 3 týdnů, poté 20 mg jednou denně
b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA
* $p < 0,0001$ (nehorší než předem stanovený HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) souhrnné analýzy byl hlášen s HR 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 výsledcích účinnosti. U primárního výsledku bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla zaznamenána nevýznamně vyšší číselná incidence u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární výsledek bezpečnosti (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) vykazoval vyšší míru u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z fáze III studie Einstein Extension

Studovaná populace	1 197 pacientů pokračovalo v léčbě a prevenci recidivy žilní tromboembolie	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 6 nebo 12 měsíců N=602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N=594
Symptomatická recidivující VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně
* $p < 0,0001$ (nadřazenost), HR: 0,185 (0,087–0,393)

Ve studii Einstein Choice (tabulka 9) byly rivaroxaban 20 mg a 10 mg v primárním sledovaném parametru účinnosti lepší než 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Hlavní sledovaný parametr bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně podobný jako u pacientů léčených 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z fáze III studie Einstein Choice

Studovaná populace	3 396 pacientů pokračovalo v prevenci recidivy žilní tromboembolie		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně N=1 127	ASA 100 mg jednou denně N=1 131
Střední délka léčby [mezikvartilové rozpětí]	349 [189–362] dní	353 [190–362] dní	350 [186–362] dní
Symptomatická recidivující VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)

Fatální PE/úmrť, kdy nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující VTE, IM, cévní mozková příhoda nebo nesystémová embolie mimo CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
systémová embolie			
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatická recidivující VTE nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

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

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

Kromě programu fáze III EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s vyhodnocováním sledovaných parametrů, včetně recidivující VTE, závažného krvácení a úmrť. Do studie bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní DVT, aby se zkoumala dlouhodobá bezpečnost rivaroxabanu ve srovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi.

Míra závažného krvácení, recidivující VTE a celkové mortality u rivaroxabanu byla 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Byly zaznamenány rozdíly v základních charakteristikách pacientů, včetně věku, nádorového onemocnění a renální insuficience. K úpravě naměřených rozdílů v základních charakteristikách byla použita předem stanovená stratifikovaná analýza skóre náchylnosti, ale i přes to mohou výsledky ovlivnit zbytkové confounding faktory. Upravené HR při srovnání rivaroxabanu a standardní léčby pro závažné krvácení, recidivující VTE 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).

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

V postregistrační neintervenční studii u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ze čtyř zemí byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci DVT a PE. Četnost příhod na 100 pacientoroků u symptomatických/klinicky zjevných VTE/tromboembolických příhod vedoucích k hospitalizaci se pohybovala od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) ve Velké Británii do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytovalo s četností 0,31 (95% CI 0,23–0,42) na 100 pacientoroků u intrakraniálního krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) u gastrointestinálního krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) u urogenitálního krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) pro ostatní krvácení.

Pacienti s vysokým rizikem trojnásobně pozitivního antifosfolipidového syndromu

V randomizované otevřené multicentrické studii s posuzováním výsledků zaslepeným způsobem, kterou sponzoroval výzkumník, byl rivaroxaban srovnáván s warfarinem u pacientů s anamnézou trombozy, diagnostikovaných s antifosfolipidovým syndromem a s vysokým rizikem tromboembolických příhod (pozitivní na všechny 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu příhod u pacientů v rameni s rivaroxabanem. Průměrná doba sledování byla 569 dní. 59 pacientů bylo randomizováno do skupiny s rivaroxabanem 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 do skupiny s warfarinem

(INR 2,0–3,0). Tromboembolické příhody se vyskytly u 12 % pacientů randomizovaných do skupiny s rivaroxabanem (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných do skupiny s warfarinem nebyly hlášeny žádné příhody. K závažnému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Přípravkem 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 se rychle vstřebává a maximální koncentrace ($C_{\max}$) se objevuje 2–4 hodiny po požití tablety.

Orální absorpce rivaroxabanu je téměř úplná a orální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %) u 2,5 mg a 10 mg, bez ohledu na to, zda je pacient nalačno nebo po jídle. Užívání s jídlem nemá vliv na AUC ani $C_{\max}$ rivaroxabanu při dávkách 2,5 mg a 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg a 10 mg v podobě filmů rozpustných v ústech lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Farmakokinetika rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky přibližně 15 mg jednou denně. Při vyšších dávkách vykazuje rivaroxaban absorpci omezenou rozpustností se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvýšenou dávkou. To je výraznější nalačno než po jídle. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je průměrná, s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí 30 % až 40 %, s výjimkou dne operace a následujícího dne, kdy je variabilita expozice vysoká (70 %).

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno snížení AUC a $C_{\max}$ o 29 % a 56 % ve srovnání s tabletou, když se granule rivaroxabanu uvolňují v proximální části tenkého střeva. Expozice se dále snižuje, když se rivaroxaban uvolňuje v distální části tenkého střeva nebo vzestupném tračníku. Proto se má zabránit podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může vést ke snížené absorpci a související expozici rivaroxabanu.

Bioekvivalence byla prokázána u orodisperzní filmové formulace ve srovnání s tabletou v dávce 10 mg nalačno i v dávce 20 mg po jídle.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Z podané dávky rivaroxabanu se přibližně 2/3 metabolicky rozkládá, přičemž polovina se vylučuje ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky se vylučuje přímo ledvinami jako nezměněná účinná látka v moči, hlavně prostřednictvím aktivní renální sekrece.

Rivaroxaban se metabolizuje prostřednictvím CYP3A4, CYP2J2 a mechanismů nezávislých na CYP. Oxidativní degradace morfolinonové skupiny a hydrolýza amidových vazeb jsou hlavními místy biotransformace. Na základě in vitro studií je rivaroxaban substrátem transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a Bcrp (protein rezistentní na rakovinu prsu).

Nezměněný rivaroxaban je nejdůležitější sloučeninou v lidské plazmě, přičemž nejsou přítomny žádné významné nebo aktivní cirkulující metabolity. Se systémovým clearance přibližně 10 l/h lze rivaroxaban klasifikovat jako látku s nízkým clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas přibližně 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezena rychlostí absorpce. Eliminace rivaroxabanu z plazmy nastává s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladých jedinců a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Zvláštní populace

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice.

Starší pacienti

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, přičemž průměrné hodnoty AUC byly přibližně 1,5krát vyšší, hlavně kvůli snížené (zdánlivé) celkové a renální clearance. Není nutné upravovat dávkování.

Různé hmotnostní kategorie

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

Rozdíly mezi etniky

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní mezikulturní rozdíly mezi pacienty kavkazského, afroamerického, hispánského, japonského nebo čínského původu, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku rivaroxabanu.

Porucha funkce jater

Pacienti s cirhózou a lehkou poruchou funkce jater (klasifikováni jako Child Pugh A) vykazovali pouze malé změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobné zvýšení AUC rivaroxabanu), které byly téměř srovnatelné s odpovídající skupinou zdravých kontrol. U pacientů s cirhózou a středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikováni jako Child Pugh B) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena

2,3krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Nevázaná AUC se zvýšila 2,6krát. Tito pacienti také vykazovali sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena 2,6krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkým poškozením jater byli citlivější na rivaroxaban, což vedlo k strmějšímu vztahu PK/PD mezi koncentrací a PT.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater poruchou funkce jater spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater Třídy B a C dle Childa a Pugh (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Bylo zaznamenáno zvýšení expozice rivaroxabanu korelující se snížením renálních funkcí, jak bylo hodnoceno pomocí měření clearance kreatininu. U osob s mírným (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 se plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšily 1,4krát, 1,5krát a 1,6krát. Odpovídající zvýšení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa zvýšena 1,5krát, 1,9krát a 2,0krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát a 2,4krát. Neexistují žádné údaje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban se má používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min (viz bod 4.4).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban k prevenci VTE v dávce 10 mg jednou denně byla geometrická střední koncentrace (90% predikční interval) 2–4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (což zhruba odpovídá maximální a minimální koncentraci během dávkového intervalu) 101 (7–273) a 14 (4–51) mcg/l.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika PD koncovými body (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest) byl hodnocen po podání širokého spektra dávek (5–30 mg dvakrát denně). Vztah mezi koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán modelem $E_{(max)}$. Pro PT obecně lépe popisoval data lineární interceptní model. V závislosti na použitých PT činidlech se sklon značně lišil. Při použití Neoplastin PT byla výchozí hodnota PT přibližně 13 s a sklon byl přibližně 3 až 4 s/(100 mcg/l). Výsledky analýz PK/PD ve fázi II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých subjektů. U pacientů byly výchozí hodnoty faktoru Xa a PT ovlivněny chirurgickým zákrokem, což vedlo k rozdílu ve sklonu koncentrace-PT mezi dnem po operaci a ustáleným stavem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u indikace primární prevence VTE u dětí a dospívajících do 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity u mladistvých neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity opakovaných dávek byly způsobeny hlavně přehnanou farmakodynamickou aktivitou rivaroxabanu. U potkanů bylo při klinicky relevantních expozičních úrovních pozorováno zvýšení plazmatických hladin IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců ani samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým účinkem rivaroxabanu (např. hemoragické komplikace). Při klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryofetální toxicita (ztráta po implantaci, opožděná/pokročilá osifikace, mnohočetné světlé skvrny na játrech) a zvýšený výskyt běžných malformací, jakož i změny placenty. V pre- a postnatální studii u potkanů byla při dávkách, které byly toxické pro samice, pozorována snížená životaschopnost potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Povidon K30
Glycerolmakrogol-hydroxystearát
Natrium-lauryl-sulfát
Sukralóza
Maltodextrin
Červený oxid železitý
Aroma máty peprné
Triethyl-citrát
Glycerol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte v původním obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah obalu

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen ve čtyřvrstevném laminátovém obalu (tj. papír/PET/Al/PE sáček).

Velikost balení

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,

číslo 122, 4º 4a,

08960 Sant Just Desvern (Barcelona),

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Svariya 15 mg filmy dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 0,188 mg glycerolmakrogol-hydroxystearátu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek je uveden v bodě 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Film dispergovatelný v ústech

Světle červený obdélníkový tenký film, který se rozpouští v ústech. Každý film má rozměry přibližně 28 x 30 mm a *tloušťku 0,080 mm*.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4. Terapeutické indikace

Dospělí

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

Léčba hluboké žilní trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT) a plicní embolie (*pulmonary embolism*, PE) a prevence recidivy DVT a PE u dospělých. (Viz bod 4.4 u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE.)

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence recidivy (venous thromboembolism, VTE) u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg po alespoň 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby.

Přípravku Svariya filmy dispergovatelné v ústech nemají být předepisovány pacientům s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých

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

Léčba přípravkem Přípravku Svariya má být dlouhodobá, pokud přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převáží riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud pacient vynechá dávku, má přípravek Svarya užít ihned a následující den pokračovat v doporučeném dávkování jednou denně. Dávka nemá být zdvojnásobena v rámci jednoho dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba DVT, léčba PE a prevence recidivy DVT a PE u dospělých

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní DVT nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů, následovaná dávkou 20 mg jednou denně pro pokračování léčby a prevenci recidivy DVT a PE.

U pacientů s DVT nebo PE vyvolanou významnými přechodnými rizikovými faktory (tj. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo traumatem) je třeba zvážit krátkodobou léčbu (nejméně 3 měsíce). U pacientů s vyvolanou DVT nebo PE, která nesouvisí s významnými přechodnými rizikovými faktory, s nevyvolanou DVT nebo PE nebo s anamnézou recidivující DVT nebo PE je třeba zvážit delší léčbu.

Pokud je indikována dlouhodobá prevence recidivující DVT a PE (po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy DVT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u pacientů, u kterých se během prodloužené prevence přípravkem Přípravku Svarya 10 mg jednou denně objevila recidiva DVT nebo PE, je třeba zvážit dávku Přípravku Svarya 20 mg jednou denně.

Délka léčby a volba dávky by mají být individuálně přizpůsobeny po pečlivém zvážení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	Časové období	Dávkovací schéma	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující DVT a PE	1. – 21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg
	22. den a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivy DVT a PE	Po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby 15 mg dvakrát denně (1. – 21. den), pacient okamžitě užít přípravek Svarya, aby byl zajištěn příjem dávky 30 mg Přípravku Svarya denně. V tomto případě lze užít najednou dva 15 mg filmově potažené tablety. Pacient má pokračovat v pravidelném užívání 15 mg dvakrát denně, jak je doporučeno, následující den.

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze jednou denní léčby, pacient má okamžitě užít Přípravku Svarya a následující den pokračovat v doporučeném jednou denním dávkování. Dávka nemá být zdvojnásobena v rámci stejného dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem Přípravku Svarya u dětí a dospívajících mladších 18 let má být zahájena po alespoň 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

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

- Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg: doporučuje se jedna denní dávka 15 mg rivaroxabanu. Toto je maximální denní dávka.
- Tělesná hmotnost 50 kg nebo více: doporučuje se jedna denní dávka 20 mg rivaroxabanu. Toto je maximální denní dávka.

Přípravku Svarya filmy dispergovatelné v ústech nemají být předepisovány pacientům s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Tělesná hmotnost dítěte má být sledována a dávka pravidelně kontrolována. Tím se zajistí udržení terapeutické dávky. Úpravy dávky mají být prováděny pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Léčba má být u dětí a dospívajících pokračována po dobu nejméně 3 měsíců. Léčba může být prodloužena až na 12 měsíců, pokud je to klinicky nutné. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Poměr přínosů a rizik pokračování léčby po 3 měsících má být posuzován individuálně s přihlédnutím k riziku recidivy trombózy versus potenciálnímu riziku krvácení.

Pokud byla dávka vynechána, má být vynechaná dávka užita co nejdříve po zjištění, ale pouze ve stejný den. Pokud to není možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat s další dávkou podle předpisu. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravku Svarya

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie:
Léčba VKA má být ukončena a léčba Svarya má být zahájena, když je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $\leq 3,0$.
- Léčba DVT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba VTE a prevence recidivy u pediatrických pacientů:
Léčba VKA má být přerušena a léčba Svarya zahájena, jakmile je INR $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z VKA na Přípravku Svarya budou hodnoty INR po užití Přípravku Svarya falešně zvýšené. INR není platný pro měření antikoagulační aktivity Svarya, a proto by neměl být používán (viz bod 4.5).

Přechod z Přípravku Svarya na antagonisty vitaminu K (VKA)

Při přechodu z Přípravku Svarya na VKA existuje riziko nedostatečné antikoagulace. Během přechodu na alternativní antikoagulans je třeba zajistit nepřetržitou adekvátní antikoagulaci. Je třeba poznamenat, že Přípravku Svarya může přispívat ke zvýšení INR.

U pacientů přecházejících z Přípravku Svarya na VKA by měl být VKA podáván souběžně, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Během prvních dvou dnů přechodného období má být použito standardní počáteční dávkování VKA, následované dávkováním VKA podle výsledků testů INR. Pokud pacienti užívají současně Přípravku Svarya a VKA, nemá být INR testován dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou Svarya. Po vysazení Přípravku Svarya lze INR test provést spolehlivě nejméně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti:

Děti, které přecházejí ze Svarya na VKA, musí pokračovat v užívání Svarya po dobu 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech souběžného podávání by měl být před další plánovanou dávkou Svarya proveden test INR. Souběžné podávání Přípravku Svarya a VKA se doporučuje pokračovat, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Po vysazení Svarya lze spolehlivě provést test INR 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

Přechod z parenterálních antikoagulancií na Přípravku Svarya

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří v současné době užívají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálních antikoagulancií a začněte podávat Přípravku Svarya 0 až 2 hodiny před plánovaným podáním další dávky parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů) nebo v okamžiku přerušení nepřetržitého podávání parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

Přechod z přípravku Svarya na parenterální antikoagulancia

Vysadit Přípravku Svarya a podat první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Svarya.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Dospělí:

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) naznačují, že plazmatické koncentrace rivaroxabanu jsou významně zvýšené. Proto je třeba u těchto pacientů Přípravku Svarya 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 těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin platí následující doporučení ohledně dávkování:

- Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- Pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci recidivy DVT a PE: pacienti mají být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté, když je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud posouzené riziko krvácení u pacienta převyšuje riziko recidivy DVT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelování a nebylo studováno v tomto klinickém prostředí (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutné upravovat doporučenou dávku.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

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

Porucha funkce jater

Přípravku Svarya je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu Třídy B a C dle Childa a Pughu (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Starší populace

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů se dávka stanoví na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Přípravku Svarya může být zahájena nebo pokračována u pacientů, kteří mohou vyžadovat kardioverzi.

U kardioverze řízené transesofageálním echokardiogramem (TEE) u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antikoagulancii, by léčba přípravkem Přípravku Svarya měla být zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna adekvátní antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). U všech pacientů je

třeba před kardioverzí ověřit, zda pacient užil přípravek Svarya podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je třeba zohlednit zavedená doporučení pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

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

Zkušenosti s redukovanou dávkou 15 mg rivaroxabanu jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30–49 ml/min]) v kombinaci s inhibítorem P2Y₁₂ po dobu maximálně 12 měsíců u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří vyžadují perorální antikoagulační léčbu a podstupují PCI s implantací stentu (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravku Svarya 15 mg filmy dispergovatelné v ústech jsou určeny k perorálnímu podání a užívají se s jídlem, s vodou nebo bez vody (viz bod 5.2). Film se má nechat rozpadnout v ústech pacienta, než se spolkne se slinami.

- a) Aby se sáček otevřel, musí být držen kratší stranou nahoru, která je označena šipkou.
- b) Sáček se pak otevře jemným odtržením obou částí v místě označeném šipkou. Každou část je třeba držet mezi palcem a ukazováčkem, přičemž každou část držíte jednou rukou.
- c) Obě části sáčku je třeba roztrhnout v opačných směrech, až se zcela oddělí. Film dispergovatelný v ústech se objeví na jedné z polovin sáčku.
- d) Film dispergovatelný v ústech musí být vyjmuto z sáčku suchými prsty a umístěno přímo na jazyk. Ústa pacienta mají být prázdná. Film dispergovatelný v ústech by měl být užit ihned po otevření sáčku.

Důležité: S orodisperzibilním filmem se nesmí manipulovat mokřýma rukama.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významné riziko pro závažné krvácení. To může zahrnovat současné nebo nedávné gastrointestinální vředy, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávný chirurgický zákrok na mozku, míchě nebo očích, nedávné intrakraniální krvácení, ní známo nebo podezřelé jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneuryzma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.

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

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu Třídy B a C dle Childa a Puga (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií je třeba pacienty užívající Přípravku Svarya pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytují příznaky krvácení. Doporučuje se opatrné používání u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. V případě závažného krvácení je třeba podávání Přípravku Svarya přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno krvácení do sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, urogenitálního krvácení včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné.

Několik podskupin pacientů, jak je podrobně popsáno níže, má zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti musí být po zahájení léčby pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují příznaky a symptomy krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

Jakýkoli nevysvětlitelný pokles hemoglobinu nebo krevního tlaku by měl vést k hledání místa krvácení.

Ačkoli léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktor Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanem může pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a urgentní chirurgii (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Údaje u dětí s trombózou mozkových žil a sinusů, které mají infekci CNS, jsou omezené (viz bod 5.1). Riziko krvácení má být pečlivě zváženo před zahájením a během léčby rivaroxabanem.

Porucha funkce ledvin

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

Přípravku Svarya se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5).

Přípravku Svarya se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím s mírnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²), protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Svarya se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky (jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteázy HIV (např. ritonavir). Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, a proto mohou zvýšit plazmatické koncentrace rivaroxabanu na klinicky relevantní úroveň (v průměru

2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí, které souběžně podstupují systémovou léčbu silnými inhibitory CYP 3A4 i P-gp (viz bod 4.5).

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

Další rizikové faktory krvácení

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

- vrozené nebo získané poruchy krvácivosti
- nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé onemocnění střev, ezofagitida, gastritida a gastroezofageální refluxní choroba)
- vaskulární retinopatie
- bronchiektázie nebo anamnéza plicního krvácení

Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou být současně vystaveni vyššímu riziku krvácení a trombózy. Individuální přínos antitrombotické léčby je třeba zvážit vzhledem k riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na lokalizaci nádoru, protinádorové léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

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

Pacienti s umělými chlopněmi

Rivaroxaban se nemá používat k tromboprotekci u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetriální náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla studována u pacientů s umělými srdečními chlopněmi; proto neexistují žádné údaje, které by podporovaly tvrzení, že rivaroxaban poskytuje adekvátní antikoagulaci u této populace pacientů. Léčba přípravkem Přípravku Svarya se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (DOAC), včetně rivaroxabanu, se nedoporučují u pacientů s anamnézou trombózy, u kterých byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I), může být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

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

Klinické údaje jsou k dispozici z intervenční studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této populace jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). Pro takové pacienty s anamnézou cévní mozkové příhody/přechodného ischemického ataku (TIA) nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Přípravku Svarya se nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní

embolektomii, protože bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla v těchto klinických situacích stanovena.

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Při použití neuroaxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčení antitrombotickými látkami k prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto událostí může být zvýšeno pooperačním použitím zavedených epidurálních katétrů nebo souběžným užíváním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může být také zvýšeno traumatickou nebo opakovanou epidurální nebo spinální punkcí. Pacienti musí být často sledováni, zda nevykazují příznaky a symptomy neurologického poškození (např. necitlivost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zaznamenáno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnostika a léčba. Před neuraxiálním zákrokem by lékař měl zvážit potenciální přínos versus riziko u pacientů léčených antikoagulancii nebo u pacientů, kteří mají být léčení antikoagulancii pro tromboprofylaxi. S použitím 15 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou žádné klinické zkušenosti.

Aby se snížilo potenciální riziko krvácení spojené se současným užíváním rivaroxabanu a neuraxiální (epidurální/spinální) anestézie nebo spinální punkce, je třeba zvážit farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkce se nejlépe provádí v době, kdy je antikoagulační účinek rivaroxabanu odhadován jako nízký. Přesný čas, kdy je u každého pacienta dosaženo dostatečně nízkého antikoagulačního účinku, však není znám a má být zvážen s ohledem na naléhavost diagnostického zákroku.

Pro odstranění epidurálního katétru a na základě obecných farmakokinetických charakteristik by po posledním podání rivaroxabanu mělo uplynout alespoň 2x poločas, tj. alespoň 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů (viz bod 5.2). Po odstranění katétru má uplynout alespoň 6 hodin před podáním další dávky rivaroxabanu.

V případě traumatické punkce je třeba podání rivaroxabanu odložit o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru u dětí během léčby přípravkem Svaviya. V takových případech je třeba přerušit podávání rivaroxabanu a zvážit použití krátkodobě působícího parenterálního antikoagulancia.

Doporučené dávkování před a po invazivních zákrocích a chirurgických intervencích

Pokud je nutný invazivní zákrok nebo chirurgický zákrok, je třeba Přípravku Svaviya 15 mg vysadit nejméně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékaře. Pokud nelze zákrok odložit, je třeba zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti zákroku. Podávání přípravku Svaviya by mělo být obnoveno co nejdříve po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace umožňuje a pokud bylo podle posouzení ošetřujícího lékaře dosaženo adekvátní hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Dermatologické reakce

V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu, v souvislosti s užíváním rivaroxabanu (viz bod 4.8). Pacienti se zdají být nejvíce ohroženi těmito reakcemi na počátku léčby: ve většině případů se reakce objevuje během prvních týdnů léčby. Rivaroxaban by měl být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. šířící se, intenzivní a/nebo s puchýřky) nebo jakýchkoli jiných příznaků precitlivělosti ve spojení s lézemi sliznice.

Informace o pomocných látkách

Glycerol makrogolhydroxystearát může způsobit žaludeční podráždění žaludku a průjem .

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rozsah interakcí u dětské populace není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu varování uvedená v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému / 1,6násobnému zvýšení průměrné hodnoty C_{max} rivaroxabanu, s významným zvýšením farmakodynamických účinků, které mohou vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Přípravku Svriya nedoporučuje u pacientů, kteří souběžně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteázy HIV. Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp (viz bod 4.4).

U účinných látek, které silně inhibují pouze jednu z eliminačních cest rivaroxabanu, buď CYP3A4, nebo P-gp, se očekává menší zvýšení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení $C_{(max)}$. Interakce s klarithromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

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

U subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení $C_{(max)}$ ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Účinek erythromycinu je aditivní k poruše funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), považovaný za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,3násobnému zvýšení průměrné C_{max} . Interakce s flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Vzhledem k omezeným dostupným klinickým údajům o dronedaronu se má zabránit souběžnému podávání s rivaroxabanem.

Antikoagulancia

Po kombinovaném podání enoxaparinu (jednorázová dávka 40 mg) s rivaroxabanem (jednorázová dávka 10 mg) byl pozorován aditivní účinek na aktivitu anti-faktoru Xa bez dalších účinků na koagulační testy (PT, aPTT). Enoxaparin neměl vliv na farmakokinetiku rivaroxabanu. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulancii (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace krevních destiček

Po souběžném podání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo pozorováno žádné klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Nicméně u některých jedinců může být farmakodynamická odpověď výraznější.

Při souběžném podávání rivaroxabanu a 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

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

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

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že u pacientů existuje zvýšené riziko krvácení v případě souběžného užívání SSRI nebo SNRI kvůli jejich hlášenému účinku na trombocyty. Při souběžném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla ve všech léčebných skupinách pozorována numericky vyšší míra závažného nebo nezávažného klinicky relevantního krvácení.

Warfarin

Při převodu pacientů z vitaminu K antagonisty warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšilo protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány individuální hodnoty INR až 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a endogenní trombinový potenciál byly aditivní.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během období konverze, lze použít anti-faktor Xa aktivitu, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly ovlivněny warfarinem. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu všechny testy (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) odrážely pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky warfarinu během konverzního období, lze použít měření INR při C_{min} rivaroxabanu (24 hodin po předchozím užití rivaroxabanu), protože tento test je v tomto časovém bodě 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% snížení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu s paralelním snížením jeho farmakodynamických účinků. Současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto by se mělo zabránit současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud není pacient pečlivě sledován z hlediska příznaků a symptomů trombózy.

Jiné souběžné terapie

Při souběžném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo omeprazolem (inhibitor protonové pumpy) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

Rivaroxaban neinhibuje ani neindukuje žádné významné izoformy CYP, jako je CYP3A4.

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u kojících žen nebyla stanovena. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban se vylučuje do mateřského mléka. Proto je Přípravku Svariya kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3). Je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit/ ukončit léčbu..

Fertilita Nebyly provedeny žádné specifické studie s rivaroxabanem u lidí za účelem hodnocení účinků na fertilitu. Ve studiích plodnosti samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravku Svariya má malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je synkopa (častost: méně častá) a závratě (častost: častá) (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto nežádoucí účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena v třinácti klíčových studiích fáze III (viz tabulka 1).

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

Tabulka 1: Počet studovaných 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 (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dní
Prevence VTE u pacientů s interním onemocněním	3 997	10 mg	39 dní
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1. až 21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po nejméně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená podle tělesné hmotnosti k dosažení podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých léčených pro DVT 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávané společně s ASA nebo ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	18 244	5 mg podávané společně s ASA nebo 10 mg samostatně	47 měsíců
	3 256	5 mg podávaných současně s ASA	42 měsíců

*Pacienti, kteří byli vystaveni alespoň jedné dávce rivaroxabanu

**Ze studie VOYAGER PAD

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

Tabulka 2: Četnost krvácení* a anémie u pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu v dokončených studiích fáze III u dospělých a dětí

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence (VTE) u dospělých podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence žilní tromboembolie u pacientů s interním onemocněním pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba DVT, PE a prevence recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po ACS	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientů let [#]	0,74 na 100 pacient let*** [#]

* Ve všech studiích s rivaroxabanem jsou shromažďovány, hlášeny a posuzovány všechny případy krvácení.

** Ve studii COMPASS je incidence anémie nízká, protože byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků

***Byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků.

Ze studie VOYAGER PAD

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a pediatrických pacientů je shrnuta v tabulce 3 níže podle systémových orgánových tříd (v MedDRA) a podle četnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů **nelze určit**)

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	Trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^A , trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému				
	Alergická reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém		Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
Závratě, bolesti hlavy	Mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa			
Poruchy oka				
Oční krvácení (včetně krvácení do spojivky)				
Srdeční poruchy				
	Tachykardie			
Cévní poruchy				
Hypotenzní stav, hematom				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe, hemoptýza			Eozinofilní pneumonie	
Poruchy gastrointestinálního traktu				
Krvácení z dásní, krvácení do gastrointestinálního	Sucho v ústech			

traktu (vč. rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolesti, dyspepsie, nauzea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A				
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení hladiny transamináz	Porucha funkce jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi ^A , zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení konjugovaného bilirubinu (s nebo bez souběžného zvýšení hladiny ALT), cholestáza, hepatitida (vč. hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Svědění (včetně vzácných případů generalizovaného svědění), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest končetin ^A	Hemartróza	Svalové krvácení		Kompartmentový syndrom sekundární k krvácení
Poruchy ledvin a močového ústrojí				
Krvácení do urogenitálního traktu (vč. hematurie a menoragie ^B), poruchy funkce ledvin (vč. zvýšení kreatininu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi)				Selhání ledvin/akutní selhání ledvin v důsledku krvácení, které způsobilo hypoperfuzi, Antikoagulační nefropatie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, snížená celková síla a energie (včetně únava a astenie)	Necitlivost (včetně malátnosti)	Lokální edém ^A		

Vyšetření				
	Zvýšená hladina LDH ^A , zvýšená hladina lipázy ^A , zvýšená hladina amylázy ^A			
Poranění, otrava a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z rány ^A		Vaskulární pseudoaneuryzma ^C		

A: pozorováno při prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno při léčbě DVT, PE a prevenci recidivy, velmi časté u žen < 55 let

C: pozorováno jako neobvyklé při prevenci atherotrombotických příhod u pacientů po ACS (po perkutánní koronární intervenci)

*Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem stanovený selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků. Po analýze těchto studií se incidence nežádoucích účinků nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky léku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může být užívání přípravku Přípravku Svarya spojeno se zvýšeným rizikem skrytého nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích byly během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorovány krvácení do sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení z urogenitálního traktu včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné. Riziko krvácení může být zvýšeno u určitých skupin pacientů, např. u pacientů s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo u pacientů souběžně léčených léky ovlivňujícími hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo delší.

Hemoragické komplikace se mohou projevit jako slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je bolest na hrudi nebo angina pectoris.

U rivaroxabanu byly hlášeny níže známo komplikace sekundární k těžkému krvácení, jako je kompartmentový syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulanty. Při hodnocení stavu každého pacienta léčeného antikoagulanty je proto třeba zvážit možnost krvácení.

Pediatrická populace

Léčba VTE a prevence recidivy VTE

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou otevřených studií fáze II a jedné studie fáze III s aktivní kontrolou u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let. Výsledky týkající se bezpečnosti byly obecně podobné u rivaroxabanu a srovnávacího přípravku v různých věkových skupinách pediatrických pacientů. Celkově byl bezpečnostní profil u

412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný jako u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když hodnocení je omezeno malým počtem pacientů. U pediatrických pacientů byly častěji než u dospělých hlášeny bolesti hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi časté, 11,7 %), epistaxe (velmi časté, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (časté, 1,5 %), zvýšení bilirubinu (časté, 1,5 %) a zvýšení konjugovaného bilirubinu (méně časté, 0,7 %). Stejně jako u dospělé populace byla menorragie pozorována u 6,6 % (častá) dospívajících dívek po první menstruaci. Trombocytopenie, která byla pozorována v postmarketingových zkušenostech u dospělé populace, byla častá (4,6 %) v pediatrických klinických studiích. Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů byly převážně mírné až středně závažné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1 960 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 omezené údaje. Z důvodu omezené absorpce se u dospělých očekává efekt stropu účinku bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické hladiny v případě vyšší než terapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších, u dětí však nejsou ve vztahu k vyšším než terapeutickým dávkám k dispozici žádné údaje.

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

Léčba krvácení

Pokud se u pacienta užívajícího rivaroxaban vyskytnou krvácivé komplikace, je třeba odložit další podání rivaroxabanu nebo léčbu přerušit, podle toho, co je vhodné. Rivaroxaban má u dospělých biologický poločas 5 až 13 hodin. Biologický poločas u dětí odhadnutý pomocí modelu populační analýzy farmakokinetických (popPK) je kratší (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a místa krvácení. Podle potřeby lze použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. při těžké epistaxi), chirurgická hemostáza s postupy pro kontrolu krvácení, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, krevní produkty (koncentráty červených krvinek nebo čerstvá mražená plazma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty. Pokud nelze krvácení kontrolovat výše uvedenými opatřeními, je třeba zvážit podání specifického reverzního činidla inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifického prokoagulačního činidla, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současné době jsou však klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban velmi omezené. Doporučení je rovněž založeno na omezených neklinických údajích. Je třeba zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a titrovat dávku v závislosti na zlepšení krvácení. V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s odborníkem na koagulaci (viz bod 5.1).

Nepředpokládá se, že by protamin sulfát a vitamin K ovlivňovaly antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. Zkušenosti s kyselinou tranexamovou jsou omezené a se kyselinou aminokapronovou a aprotininem u dospělých užívajících rivaroxaban nejsou žádné. Nejsou žádné zkušenosti s použitím těchto látek u dětí užívajících rivaroxaban. Neexistuje ani vědecké zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa s perorální biologickou dostupností.

Inhibice

faktoru Xa přerušuje vnitřní a vnější cestu kaskády srážení krve, čímž inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vývoj trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U člověka byla pozorována inhibice aktivity faktoru Xa závislá na dávce. Protrombinový čas (PT) je ovlivňován rivaroxabanem způsobem závislým na dávce, který úzce koreluje s plazmatickými koncentracemi (hodnota r se rovná 0,98), pokud se pro testování používá Neoplastin. Jiné reagenty poskytují odlišné výsledky. Výsledek PT se stanoví v sekundách, protože INR je kalibrován a validován pouze pro kumarinové deriváty a nelze jej použít pro žádné jiné antikoagulanty.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě DVT a PE a prevenci recidivy se 5/95 percentily pro PT (Neoplastin) 2–4 hodiny po požití tablety (tj. v době maximálního účinku) pro 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně v rozmezí 17 až 32 s a pro 20 mg rivaroxabanu jednou denně v rozmezí 15 až 30 s. V minimální koncentraci (8–16 hodin po požití tablety) se 5/95 percentily pro 15 mg dvakrát denně pohybovaly v rozmezí 14 až 24 s a pro 20 mg jednou denně (18–30 hodin po požití tablety) v rozmezí 13 až 20 s.

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali rivaroxaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, se 5/95 percentily pro PT (Neoplastin) 1–4 hodiny po požití tablety (tj. v době maximálního účinku) u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně v rozmezí 14–40 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí 10–50 s. V minimální koncentraci (16–36 hodin po požití tablety) se 5/95 percentily u pacientů léčených 20 mg jednou denně pohybovaly v rozmezí 12–26 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených 15 mg jednou denně v rozmezí 12–26 s.

V klinické farmakologické studii zaměřené na reverzi farmakodynamiky rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů ($n = 22$) byly hodnoceny účinky jednorázových dávek (50 IU/kg) dvou různých typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC snížil průměrné hodnoty Neoplastin PT přibližně o 1,0 sekundu během 30 minut, zatímco u 4-faktorového PCC bylo pozorováno snížení přibližně o 3,5 sekundy. Naopak 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový účinek na reverzi změn v endogenní tvorbě trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a HepTest jsou také prodlouženy v závislosti na dávce; nejsou však doporučeny k hodnocení farmakodynamického účinku rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není nutné monitorovat koagulační parametry.

Pokud je to však klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktor Xa (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

PT (reagenty neoplastin), aPTT a anti-Xa test (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickými koncentracemi. Korelace mezi anti-Xa a plazmatickými

koncentracemi je lineární se sklonem blízkým 1. Mohou se vyskytnout individuální odchylky s vyššími nebo nižšími hodnotami anti-Xa ve srovnání s odpovídajícími plazmatickými koncentracemi. Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné rutinně monitorovat koagulační parametry. Pokud je to však klinicky indikováno, lze koncentrace rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktor Xa v mcg/l (rozsahy pozorovaných plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí viz tabulka 13 v bodě 5.2). Při použití testu anti-Xa k kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je třeba zohlednit dolní mez kvantifikace. Nebyla stanovena žádná prahová hodnota pro účinnost nebo bezpečnostní události.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

Rivaroxaban nebyl horší než warfarin, pokud jde o primární složený endpoint cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo CNS. V populaci léčených podle protokolu došlo k cévní mozkové příhodě nebo systémové embolii u 188 pacientů léčených rivaroxabanem (1,71 % ročně) a u 241 pacientů léčených warfarinem (2,16 % ročně) (HR 0,79; 95% CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ pro neinferioritu). U všech randomizovaných pacientů analyzovaných podle ITT se primární události vyskytly u 269 pacientů užívajících rivaroxaban (2,12 % ročně) a u 306 pacientů užívajících warfarin (2,42 % ročně) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ pro neinferioritu; $P = 0,117$ pro superioritu). Výsledky sekundárních koncových bodů testovaných v hierarchickém pořadí v analýze ITT jsou uvedeny v tabulce 4.

U pacientů ve skupině s warfarinem byly hodnoty INR v terapeutickém rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % času (medián 58 %; interkvartilové rozmezí 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil v závislosti na úrovni TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v rovnoměrně rozdělených kvartilech ($P = 0,74$ pro interakci). V nejvyšším kvartilu podle centra byl poměr rizik (HR) u rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem 0,74 (95% CI, 0,49–1,12).

Incidence hlavního bezpečnostního výsledku (závažné a nezávažné klinicky relevantní krvácivé příhody) byla podobná u obou léčebných skupin (viz tabulka 5).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti z fáze III studie ROCKET AF

Studovaná populace	Analýzy účinnosti ITT u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Četnost výskytu událostí (100 pacientoroků)	Warfarin titrován na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Četnost událostí (100 pacientoroků)	HR (95% CI) p-hodnota, test nadřazenosti
Cévní mozková příhoda a systémová embolie mimo CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda,	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03)

systémová embolie mimo CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu			0,158
Cévní mozková příhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systémová embolie mimo CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabulka 5: Výsledky bezpečnosti z fáze III studie ROCKET AF

Studovaná populace	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^{a)}		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Četnost výskytu (100 pt-rok)	Warfarin titrován na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozmezí 2,0 až 3,0) Četnost událostí (100 bodů za rok)	HR (95% CI) p-hodnota
Závažné a nezávažné klinicky relevantní krvácivé příhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Závažné krvácivé příhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Úmrtí v důsledku krvácení*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Kritické krvácení do orgánů*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniální krvácení*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Pokles hemoglobinu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfuze 2 nebo více jednotek koncentrovaných červených krvinek nebo celé krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klinicky významné krvácivé příhody bez závažných následků	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Úmrtnost ze všech příčin	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Bezpečnostní populace, léčená

* Nominálně významné

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, po registraci, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním hodnocením výsledků, včetně tromboembolických příhod a závažného krvácení. Do studie bylo zařazeno 6 704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní za účelem prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervový systém (CNS) v klinické praxi. Průměrné skóre CHADS₂ bylo 1,9 a skóre HAS-BLED bylo 2,0 ve studii XANTUS, ve srovnání s průměrným skóre CHADS₂ a HAS-BLED 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. K závažnému krvácení došlo u 2,1 pacienta na 100 pacientoroků. Fatální krvácení bylo hlášeno u 0,2 pacienta na 100 pacientoroků a intrakraniální krvácení u 0,4 pacienta na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS byla zaznamenána u 0,8 pacienta na 100 pacientoroků.

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

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

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, explorativní studie s zaslepeným hodnocením koncových bodů (X-VERT) u 1504 pacientů (dosud neléčených perorálními antikoagulancii a předléčených) s nevalvulární fibrilací síní, u kterých byla plánována kardioverze, s cílem porovnat rivaroxaban s dávkově upravenými VKA (randomizováno 2:1) z hlediska prevence kardiovaskulárních příhod. Byly použity strategie TEE-řízené (1–5 dní před léčbou) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny před léčbou). Primární výsledek účinnosti (všechny cévní mozkové příhody, přechodné ischemické ataky, systémové embolie mimo CNS, infarkty myokardu (IM) a kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a u 5 (1,0 %) pacientů ve skupině s VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15–1,73; modifikovaná populace ITT). Hlavní bezpečnostní výsledek (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) a 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 988) a ve skupině s VKA (n = 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21–2,67; bezpečnostní populace). Tato explorativní studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami léčenými rivaroxabanem a VKA v kontextu kardioverze.

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

Byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů rivaroxabanu a jednoho režimu VKA. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1:1:1 do skupin pro celkovou 12měsíční léčbu. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byli ze studie vyloučeni.

Skupina 1 dostávala rivaroxaban v dávce 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 dostávala rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální antiagregační terapie, tj. klopidoogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1 6 nebo 12 měsíců, následně rivaroxaban 15 mg (nebo 10 mg u subjektů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 dostávala dávkově upravený VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, následně dávkově upravený VKA plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní cílový 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 endpoint (kombinace kardiovaskulárních příhod CV úmrtí, IM nebo CVA) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů rivaroxabanu vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

Primárním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) v této populaci jsou omezené.

Léčba DVT, PE a prevence recidivy DVT a PE

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v počáteční a pokračující léčbě akutní DVT a PE a prevenci recidivy.

V čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo zkoumáno více než 12 800 pacientů a navíc byla provedena předem definovaná souhrnná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo zkoumáno 3 449 pacientů s akutní DVT z hlediska léčby DVT a prevence recidivy DVT a PE (pacienti, u kterých se projevila symptomatická PE, byli z této studie vyloučeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Během počátečních 3 týdnů léčby akutní DVT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo zkoumáno 4 832 pacientů s akutní PE z hlediska léčby PE a prevence recidivy DVT a PE. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Pro počáteční léčbu akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studiích Einstein DVT i Einstein PE sestával srovnávací léčebný režim z enoxaparinu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud PT/INR nedosáhlo terapeutického rozmezí ($\geq 2,0$). Léčba byla pokračována s dávkou antagonisty vitamínu K upravenou tak, aby hodnoty PT/INR zůstaly v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo zkoumáno 1 197 pacientů s DVT nebo PE z hlediska prevence recidivy DVT a PE. Léčba trvala dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří absolvovali 6 až 12 měsíců léčby žilní tromboembolie, v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem definované primární a sekundární výsledky účinnosti. Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidiva VTE definovaná jako kombinace recidivy DVT nebo fatální nebo nefatální PE. Sekundární výsledek účinnosti byl definován jako kombinace recidivy DVT, nefatální PE a mortality z jakékoli příčiny.

Ve studii Einstein Choice bylo zkoumáno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou DVT a/nebo PE, kteří absolvovali 6–12 měsíců antikoagulační léčby, z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivy DVT nebo PE. Pacienti s indikací k pokračování v terapeutické antikoagulační léčbě byli ze studie vyloučeni. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dní). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byly srovnávány s 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně. Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující VTE definovaná jako kombinace recidivující DVT nebo fatální nebo nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) se prokázalo, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test nadřazenosti)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,67 (95% CI: 0,47 - 0,95), nominální hodnota $p = 0,027$ ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 60,3 % času po dobu průměrné délky léčby 189 dnů a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v centrech ve stejně velkých tercilích a incidencí recidivující VTE ($P = 0,932$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) i sekundárního bezpečnostního parametru (závažné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná.

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

Studovaná populace	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní
---------------------------	---

	trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 718
Symptomatická recidivující VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* $p < 0,0001$ (nepodřazenost vůči předem stanovenému HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (nadřazenost)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) bylo prokázáno, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p=0,0026$ (test neinferiority); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominální hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 63 % času po dobu průměrné délky léčby 215 dnů a 57 %, 62 % a 65 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v centrech ve stejné velikosti tercilů a incidencí s výskytem recidivující VTE ($p = 0,082$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) byla mírně nižší ve skupině léčených rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčených enoxaparinem/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidence sekundárního bezpečnostního parametru (závažné krvácivé příhody) byla nižší ve skupině s rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině s enoxaparinem/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

Studovaná populace	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 413
Symptomatická recidivující VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* $p < 0,0026$ (nehorší než předem stanovený HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

Studovaná populace	8 281 pacientů s akutní symptomatickou DVT nebo PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatická recidivující VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* $p < 0,0001$ (nehorší než předem stanovený HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) souhrnné analýzy byl hlášen s HR 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 výsledcích účinnosti. U primárního výsledku bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla zaznamenána nevýznamně vyšší číselná incidence u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární výsledek bezpečnosti (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení) byla vyšší u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z prodloužené fáze III studie Einstein

Studovaná populace	1 197 pacientů pokračovalo v léčbě a prevenci recidivy žilní tromboembolie	
Léčebná dávka a délka trvání	Rivaroxaban ^{a)} 6 nebo 12 měsíců N=602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N=594
Symptomatická recidivující VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky relevantní, ale nezávažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 10) byly rivaroxaban 20 mg a 10 mg v primárním sledovaném parametru účinnosti lepší než 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Hlavní sledovaný parametr bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně podobný jako u pacientů léčených 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

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

Populace studie	3 396 pacientů pokračovalo v prevenci recidivy žilní tromboembolie		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně N=1 127	ASA 100 mg jednou denně N=1 131
Sřední délka léčby [mezikvartilový rozsah]	349 [189–362] dní	353 [190–362] dní	350 [186–362] dní
Symptomatická recidivující VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE/úmrť, kdy nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující VTE, IM, cévní mozková příhoda nebo nesystémová embolie mimo CNS systémová embolie	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatická recidivující VTE nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

*p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

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

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

Kromě programu fáze III EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s vyhodnocováním sledovaných parametrů, včetně recidivující VTE, závažného krvácení a úmrtí. Do studie bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní DVT, aby se zkoumala dlouhodobá bezpečnost rivaroxabanu ve srovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi.

Míra závažného krvácení, recidivující VTE a celkové mortality u rivaroxabanu byla 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Byly zaznamenány rozdíly v základních charakteristikách pacientů, včetně věku, nádorového onemocnění a renální insuficience. K úpravě naměřených rozdílů v základních charakteristikách byla použita předem stanovená stratifikovaná analýza skóre náchylnosti, ale i přes to mohou výsledky ovlivnit zbytkové confounding faktory. Upravené HR při srovnání rivaroxabanu a standardní léčby pro závažné krvácení, recidivující VTE 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).

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

V postregistrační neintervenční studii u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ze čtyř zemí byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci DVT a PE. Četnost příhod na 100 pacientoroků u symptomatických/klinicky zjevných VTE/tromboembolických příhod vedoucích k hospitalizaci se pohybovala od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) ve Velké Británii do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytovalo s četností 0,31 (95% CI 0,23–0,42) na 100

pacientoroků u intrakraniálního krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) u gastrointestinálního krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) u urogenitálního krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) u ostatních krvácení.

Pediatrická populace

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů

Celkem 727 dětí s potvrzenou akutní VTE, z nichž 528 dostávalo rivaroxaban, bylo studováno v 6 otevřených multicentrických pediatrických studiích. Dávkování upravené podle tělesné hmotnosti u pacientů od narození do 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu podobné té, která byla pozorována u dospělých pacientů s DVT léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak bylo potvrzeno ve studii fáze III (viz bod 5.2).

Studie fáze III EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie u 500 pediatrických pacientů (ve věku od narození do < 18 let) s potvrzenou akutní VTE.

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

Indexová VTE byla klasifikována jako VTE související s centrálním žilním katétrem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve srovnávací skupině), trombóza mozkových žil a sinusů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve srovnávací skupině) a všechny ostatní včetně DVT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve srovnávací skupině). Nejčastějším projevem indexové trombózy u dětí ve věku 12 až < 18 let byla non-CVC-VTE u 211 (76,4 %); u dětí ve věku 6 až < 12 let a ve věku 2 až < 6 let to byla CVST u 48 (47,5 %) a 35 (50,7 %) pacientů; a u dětí ve věku < 2 let to byla CVC-VTE u 37 (68,5 %) pacientů. Ve skupině s rivaroxabanem nebyly žádné děti mladší 6 měsíců s CVST. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve srovnávací skupině).

VTE byla vyvolána přetrvávajícími, přechodnými nebo přetrvávajícími i přechodnými rizikovými faktory u 438 (87,6 %) dětí.

Pacienti dostávali počáteční léčbu terapeutickými dávkami UFH, LMWH nebo fondaparinuxu po dobu nejméně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání dávek rivaroxabanu upravených podle tělesné hmotnosti nebo do srovnávací skupiny (hepariny, VKA) po dobu hlavního léčebného období studie trvajícího 3 měsíce (1 měsíc u dětí < 2 roky s CVC-VTE). Na konci hlavního období léčby ve studii bylo diagnostické zobrazovací vyšetření, které bylo provedeno na začátku studie, opakováno, pokud to bylo klinicky možné. Léčba ve studii mohla být v tomto okamžiku ukončena nebo podle uvážení zkoušejícího pokračovat až po dobu 12 měsíců (u dětí < 2 roky s CVC-VTE až 3 měsíce) celkem.

Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující VTE. Primárním výsledkem bezpečnosti byla kombinace závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení (CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti byly centrálně posouzeny nezávislou komisí, která nebyla informována o přidělení léčby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 11 a 12 níže.

Recidivující VTE se vyskytly ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve srovnávací skupině u 5 ze 165 pacientů. Kombinace závažného krvácení a CRNMB byla hlášena u 10 z 329 pacientů (3 %) léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 pacientů (1,9 %) léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatická recidivující VTE plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve srovnávací skupině u 7 z 165 pacientů. Normalizace trombotické zátěže při opakovaném zobrazování nastala u 128 z 335 pacientů léčených rivaroxabanem a u 43 z 165 pacientů ve srovnávací skupině. Tyto výsledky byly obecně podobné ve všech věkových

skupinách. V skupině s rivaroxabanem došlo k jakémukoli krvácení souvisejícímu s léčbou u 119 (36,2 %) dětí a ve skupině s komparátorem u 45 (27,8 %) dětí.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

Událost	Rivaroxaban N=335*	Komparátor N=165*
Recidivující VTE (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + asymptomatické zhoršení při opakovaném zobrazování	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + asymptomatické zhoršení + bez změny při opakovaném zobrazovacím vyšetření	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalizace při opakovaném zobrazování	12 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	4 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + závažná krvácení (čistý klinický přínos)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Fatální nebo nefatální plicní embolie	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = úplný soubor pro analýzu, všechny děti, které byly randomizovány

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban N=329*	Srovnávací přípravek N=162*
Složený: závažné krvácení + CRNMB (primární výsledek bezpečnosti výsledek)	10 (3,0 %, 95% CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Jakékoli krvácení vzniklé v souvislosti s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = bezpečnostní analytický soubor, všechny děti, které byly randomizovány a dostaly alespoň 1 dávku studovaného léčivého přípravku.

Účinnost a bezpečnostní profil rivaroxabanu byly u pediatrické populace s VTE a dospělé populace s DVT/PE v zásadě podobné, avšak podíl subjektů s jakýmkoli krvácením byl u pediatrické populace s VTE vyšší než u dospělé populace s DVT/PE.

Pacienti s vysokým rizikem trojnásobně pozitivního antifosfolipidového syndromu

V randomizované otevřené multicentrické studii s posuzováním výsledků zaslepeným způsobem, kterou sponzoroval výzkumník, byl rivaroxaban srovnáván s warfarinem u pacientů s anamnézou trombozy, diagnostikovaných s antifosfolipidovým syndromem a s vysokým rizikem tromboembolických příhod (pozitivní na všechny 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu příhod u pacientů v rameni s rivaroxabanem. Průměrná doba sledování byla 569 dní. 59 pacientů bylo randomizováno do skupiny s rivaroxabanem 20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 do skupiny s warfarinem

(INR 2,0–3,0). Tromboembolické příhody se vyskytly u 12 % pacientů randomizovaných do skupiny s rivaroxabanem (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných do skupiny s warfarinem nebyly hlášeny žádné příhody. K závažnému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem 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 jsou založeny na údajích získaných u dospělých.

Rivaroxaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace ($C_{\max}$) se objevuje 2–4 hodiny po požití tablety.

Orální absorpce rivaroxabanu je téměř úplná a orální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %) u 2,5 mg a 10 mg, bez ohledu na to, zda byl pacient nalačno nebo po jídle. Užívání s jídlem nemá vliv na AUC ani $C_{\max}$ rivaroxabanu při dávkách 2,5 mg a 10 mg.

Vzhledem ke sníženému rozsahu absorpce byla u tablety 20 mg nalačno stanovena perorální biologická dostupnost 66 %. Při užívání tablet rivaroxabanu 20 mg spolu s jídlem bylo ve srovnání s užíváním tablet nalačno pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC o 39 %, což naznačuje téměř úplnou absorpci a vysokou perorální biologickou dostupnost. Rivaroxaban 15 mg se užívá s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky přibližně 15 mg jednou denně nalačno. Po jídle vykazovaly tablety rivaroxabanu 10 mg, 15 mg a 20 mg proporcionalitu dávky. Při vyšších dávkách vykazuje rivaroxaban absorpci omezenou rozpustností se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvýšenou dávkou.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je mírná s mezipodnikovou variabilitou (CV%) v rozmezí 30 % až 40 %.

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno snížení AUC a $C_{\max}$ o 29 % a 56 % ve srovnání s tabletou, když se granule rivaroxabanu uvolňují v proximální části tenkého střeva. Expozice se dále snižuje, když se rivaroxaban uvolňuje v distální části tenkého střeva nebo vzestupném tračníku. Proto se má zabránit podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může vést ke snížené absorpci a související expozici rivaroxabanu.

Bioekvivalence byla prokázána u orodisperzní filmové formulace ve srovnání s tabletou v dávce 10 mg nalačno i v dávce 20 mg po jídle.

Pediatrická populace

Děti dostávaly tablety rivaroxabanu nebo perorální suspenzi během jídla nebo těsně po jídle a s obvyklou dávkou tekutin, aby bylo zajištěno spolehlivé dávkování u dětí. Stejně jako u dospělých se rivaroxaban po perorálním podání ve formě tablet nebo granulí pro perorální suspenzi u dětí snadno vstřebává. Nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti vstřebávání ani v rozsahu vstřebávání mezi film dispergovatelný v ústech a granulemi pro perorální suspenzi. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. Bylo zjištěno snížení relativní biologické dostupnosti při zvyšování dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje omezení absorpce při vyšších dávkách, i když jsou podávány spolu s jídlem.

Rivaroxaban 15 mg filmy dispergovatelné v ústech se mají užívat spolu s jídlem nebo potravou (viz bod 4.2).

Distribuce

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

Pediatrická populace

Údaje *in vitro* neukazují relevantní rozdíly v plazmatické vazbě rivaroxabanu na proteiny u dětí v různých věkových skupinách a ve srovnání s dospělými. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. V_{ss} odhadnutý pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze jej popsat alometrickou funkcí, s průměrem 113 l u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg.

Biotransformace a eliminace

U dospělých dochází k metabolickému rozkladu přibližně 2/3 podané dávky rivaroxabanu, přičemž polovina je vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami jako nezměněná účinná látka v moči, hlavně prostřednictvím aktivní renální sekrece.

Rivaroxaban se metabolizuje prostřednictvím CYP3A4, CYP2J2 a mechanismů nezávislých na CYP. Oxidativní degradace morfolinonové skupiny a hydrolýza amidových vazeb jsou hlavními místy biotransformace. Na základě *in vitro* studií je rivaroxaban substrátem transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a Bcrp (protein rezistentní na rakovinu prsu).

Nezměněný rivaroxaban je nejdůležitější sloučeninou v lidské plazmě, přičemž nejsou přítomny žádné významné nebo aktivní cirkulující metabolity. Se systémovým clearance přibližně 10 l/h lze rivaroxaban klasifikovat jako látku s nízkým clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas přibližně 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezena rychlostí absorpce. Eliminace rivaroxabanu z plazmy nastává s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladých jedinců a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o metabolismu specifické pro děti. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. CL odhadnutá pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí, s průměrem 8 l/h u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg. Geometrické průměrné hodnoty poločasu rozpadu ($t_{1/2}$) odhadnuté pomocí populačního farmakokinetického modelování klesají s klesajícím věkem a pohybují se od 4,2 h u adolescentů přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2–12 let až po 1,9 a 1,6 h u dětí ve věku 0,5–< 2 roky a méně než 0,5 roku.

Zvláštní populace

Pohlaví

U dospělých nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice mezi muži a ženami. Explorativní analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu mezi chlapci a dívkami.

Starší populace

Starší pacienti vykazovali vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, přičemž průměrné hodnoty AUC byly přibližně 1,5krát vyšší, hlavně kvůli snížené (zdánlivé) celkové a renální clearance. Není nutné upravovat dávkování.

Různé hmotnostní kategorie

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

U dětí se rivaroxaban dává na základě tělesné hmotnosti. Explorativní analýza neprokázala relevantní vliv podváhy nebo obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

Mezietnické rozdíly

U dospělých nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní mezietnické rozdíly mezi pacienty kavkazského, afroamerického, hispánského, japonského nebo čínského původu, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku rivaroxabanu.

Explorativní analýza neodhalila žádné relevantní mezietnické rozdíly v expozici rivaroxabanu u japonských, čínských nebo asijských dětí mimo Japonsko a Čínu ve srovnání s příslušnou celkovou pediatrickou populací.

Porucha funkce jater

Dospělí pacienti s cirhózou a lehkou poruchou funkce jater (klasifikováni jako Child Pugh A) vykazovali pouze malé změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobné zvýšení AUC rivaroxabanu), které byly téměř srovnatelné s odpovídající zdravou kontrolní skupinou. U pacientů s cirhózou a středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovaných jako Child Pugh B) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena o

2,3krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Nevázaná AUC se zvýšila 2,6krát. Tito pacienti měli také sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně těžkým poškozením ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkým poškozením jater.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena 2,6krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkým poškozením jater byli citlivější na rivaroxaban, což vedlo k strmějšímu vztahu PK/PD mezi koncentrací a PT.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater Třídy B a C dle Childa a Puga (viz bod 4.3).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí s poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

U dospělých došlo ke zvýšení expozice rivaroxabanu v korelaci se snížením renálních funkcí, jak bylo hodnoceno pomocí měření clearance kreatininu. U jedinců s mírným (clearance kreatininu 50–80 ml/min), středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu

15–29 ml/min) se plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšily 1,4krát, 1,5krát a 1,6krát.

Odpovídající zvýšení farmakodynamických účinků bylo výraznější.

U osob s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa zvýšena 1,5krát, 1,9krát a 2,0krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát a 2,4krát.

Neexistují žádné údaje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban se má používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min (viz bod 4.4).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí ve věku 1 roku a starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě akutní DVT v dávce 20 mg jednou denně byla geometrická střední koncentrace (90% predikční interval) 2–4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (což zhruba představuje maximální a minimální koncentrace během dávkového intervalu) 215 (22–535) a 32 (6–239) mcg/l.

U pediatrických pacientů s akutní VTE, kteří dostávali rivaroxaban upravený podle tělesné hmotnosti, což vedlo k expozici podobné expozici u dospělých pacientů s DVT, kteří dostávali dávku 20 mg jednou denně, jsou geometrické průměrné koncentrace (90% interval) v časových intervalech odběru vzorků, které přibližně představují maximální a minimální koncentrace během dávkového intervalu, shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) o plazmatických koncentracích rivaroxabanu v rovnovážném stavu (mcg/l) podle dávkovacího režimu a věku

Časové intervaly								
o.d.	N	12 - < 18 let	N	6 - < 12 let				
2,5–4 hodiny po	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 hodin po	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
b.i.d.	N	6 - < 12 let	N	2 - < 6 let	N	0,5 - < 2 roky		
2,5–4 hodiny po	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 hodin po	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 let	N	Narození - &lt; 2 roky	N	0,5 - < 2 roky	N	Narození - < 0,5 roku
0,5–3 hodiny po porodu	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 hodin po	3	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

o.d. = jednou denně, b.i.d. = dvakrát denně, t.i.d. třikrát denně, n.c. = nevypočítáno

Hodnoty pod dolní mezí stanovitelnosti (LLOQ) byly pro výpočet statistiky nahrazeny hodnotou 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika PD koncovými body (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest) byl hodnocen po podání širokého spektra dávek (5–30 mg dvakrát denně). Vztah mezi koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán modelem Emax. U PT obecně lépe popisoval data lineární interceptový model. V závislosti na použitých PT činidlech se sklon značně lišil. Při použití Neoplastin PT byla výchozí hodnota PT přibližně 13 s a sklon byl kolem 3 až 4 s/(100 mcg/l). Výsledky PK/PD analýz ve fázi II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých subjektů.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity u mladistvých neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity při opakovaných dávkách byly způsobeny především nadměrnou farmakodynamickou aktivitou rivaroxabanu. U potkanů bylo při klinicky relevantních expozičních hladinách pozorováno zvýšení plazmatických hladin IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců ani samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem účinku rivaroxabanu (např. hemoragické komplikace). Při klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryofetální toxicita (ztráta po implantaci, opožděná/pokročilá osifikace, mnohočetné světlé skvrny na játrech) a zvýšený výskyt běžných malformací, jakož i změny placenty. V pre- a postnatální studii u potkanů byla při dávkách, které byly toxické pro samice, pozorována snížená životaschopnost potomstva.

Rivaroxaban byl testován na mladých potkanech po dobu až 3 měsíců léčby počínaje 4. dnem po porodu, přičemž bylo zaznamenáno zvýšení periinsulárního krvácení, které nesouviselo s dávkou. Nebyly zaznamenány žádné známky toxicity specifické pro cílové orgány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Povidon K30
Glycerol makrogol hydroxystearát
Natrium-lauryl-sulfát
Sukralóza
Maltodextrin
Červený oxid železitý
Aroma máty peprné
Triethylcitrát
Glycerol

6.2 Inkompatibility

Nevztahuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte v původním obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah obalu

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen ve čtyřvrstevném laminátovém obalu (tj. papír/PET/Alu/PE sáček).

Velikost balení

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum prvního povolení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Svariya 20 mg filmy dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 20 mg rivaroxabanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 0,250 mg glycerol makrogolhydroxystearátu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek je uveden v bodě 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Film dispergovatelný v ústech

Světle červený obdélníkový tenký film, který se rozpouští v ústech. Každý film má rozměry přibližně 28 x 40 mm a *tloušťku 0,080 mm*.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (*pulmonary embolism* PE) a prevence recidivy DVT a PE u dospělých. (Informace o hemodynamicky nestabilních pacientech s PE viz bod 4.4.)

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (*venous thromboembolism* VTE) a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s tělesnou hmotností nad 50 kg po alespoň 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých

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

Léčba přípravkem Přípravku Svariya má být pokračována dlouhodobě, pokud přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převáží riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud pacient vynechá dávku, musí Přípravku Svariya užít ihned a následující den pokračovat v doporučeném dávkování jednou denně. Dávka by neměla být zdvojnásobena v rámci jednoho dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba DVT, léčba PE a prevence recidivy DVT a PE u dospělých

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní DVT nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů, následovaná dávkou 20 mg jednou denně pro pokračování léčby a prevenci recidivy DVT a PE.

U pacientů s DVT nebo PE vyvolanou významnými přechodnými rizikovými faktory (tj. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo traumatem) je třeba zvážit krátkodobou léčbu (nejméně 3 měsíce). U pacientů s vyvolanou DVT nebo PE, která nesouvisí s významnými přechodnými rizikovými faktory, s nevyvolanou DVT nebo PE nebo s anamnézou recidivující DVT nebo PE je třeba zvážit delší léčbu.

Pokud je indikována dlouhodobá prevence recidivující DVT a PE (po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy DVT nebo PE považováno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u pacientů, u kterých se během prodloužené prevence přípravkem Přípravku Svarya 10 mg jednou denně objevila recidiva DVT nebo PE, je třeba zvážit dávku Přípravku Svarya 20 mg jednou denně.

Délka léčby a volba dávky mají být individuálně stanoveny po pečlivém zvážení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	Časové období	Dávkovací schéma	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující DVT a PE	1. – 21. den	15 mg dvakrát denně	30 mg
	22. den a dále	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivy DVT a PE	Po dokončení alespoň 6měsíční léčby DVT nebo PE	10 mg jednou denně nebo 20 mg jednou denně	10 mg nebo 20 mg

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby 15 mg dvakrát denně (1. až 21. den), pacient má okamžitě užít přípravek Svarya, aby byl zajištěn příjem dávky 30 mg Přípravku Svarya denně. V tomto případě lze užít najednou dva 15 mg filmy dispergovatelné v ústech. Pacient má pokračovat v pravidelném užívání 15 mg dvakrát denně, jak je doporučeno, následující den.

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby jednou denně, pacient má okamžitě užít Přípravku Svarya a následující den pokračovat v užívání jednou denně, jak je doporučeno. Dávka nemá být zdvojnásobena v rámci stejného dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem Přípravku Svarya u dětí a dospívajících mladších 18 let má být zahájena po alespoň 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační léčby (viz bod 5.1).

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

- Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg: doporučuje se jedna denní dávka 15 mg rivaroxabanu. Toto je maximální denní dávka.
- Tělesná hmotnost 50 kg nebo více: doporučuje se jedna denní dávka 20 mg rivaroxabanu. Toto je maximální denní dávka.

Přípravku Svarya filmy by neměly být předepisovány pacientům s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Hmotnost dítěte má být sledována a dávka pravidelně kontrolována. Tím se zajistí udržení terapeutické dávky. Úpravy dávky by měly být prováděny pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Léčba má být u dětí a dospívajících pokračována po dobu nejméně 3 měsíců. Léčba může být prodloužena až na 12 měsíců, pokud je to klinicky nutné. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí, které

by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Poměr přínosů a rizik pokračování léčby po 3 měsících by měl být posuzován individuálně s přihlédnutím k riziku recidivy trombózy versus potenciálnímu riziku krvácení.

Pokud byla dávka vynechána, měla by být vynechaná dávka užita co nejdříve po zjištění, ale pouze ve stejný den. Pokud to není možné, pacient by měl dávku vynechat a pokračovat s další dávkou podle předpisu. Pacient by neměl užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod z antagonistů vitaminu K (VKA) na přípravku Svarya

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie:
Léčba VKA má být ukončena a léčba Svarya má být zahájena, když je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $\leq 3,0$.
- Léčba DVT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba VTE a prevence recidivy u pediatrických pacientů:
Léčba VKA má být přerušena a léčba Svarya zahájena, jakmile je INR $\leq 2,5$.

Při převodu pacientů z VKA na Přípravku Svarya budou hodnoty INR po užití Přípravku Svarya falešně zvýšené. INR není platný pro měření antikoagulační aktivity Svarya, a proto by neměl být používán (viz bod 4.5).

Přechod z Přípravku Svarya na antagonisty vitaminu K (VKA)

Při přechodu z Přípravku Svarya na VKA existuje riziko nedostatečné antikoagulace. Během přechodu na alternativní antikoagulans je třeba zajistit nepřetržitou adekvátní antikoagulaci. Je třeba poznamenat, že Přípravku Svarya může přispívat ke zvýšení INR.

U pacientů přecházejících z Přípravku Svarya na VKA má být VKA podáván souběžně, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Během prvních dvou dnů přechodného období by mělo být použito standardní počáteční dávkování VKA, následované dávkováním VKA podle výsledků testů INR. Pokud pacienti užívají současně Přípravku Svarya a VKA, nemá být INR testován dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou Svarya. Po vysazení Přípravku Svarya lze INR test provést spolehlivě nejméně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrická populace:

Děti, které přecházejí z Přípravku Svarya na VKA, musí pokračovat v užívání Přípravku Svarya po dobu 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech souběžného podávání by měl být před další plánovanou dávkou Přípravku Svarya proveden test INR. Souběžné podávání Přípravku Svarya a VKA se doporučuje pokračovat, dokud INR nedosáhne hodnoty $\geq 2,0$. Po vysazení Přípravku Svarya lze spolehlivě provést test INR 24 hodin po poslední dávce (viz výše a bod 4.5).

Přechod z parenterálních antikoagulancií na Přípravku Svarya

U dospělých a dětských pacientů, kteří v současné době užívají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálních antikoagulancií a začněte podávat Přípravku Svarya 0 až 2 hodiny před plánovaným podáním další dávky parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů) nebo v okamžiku přerušení nepřetržitého podávání parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

Přechod z Přípravku Svarya na parenterální antikoagulancia

Vysadit Přípravku Svarya a podat první dávku parenterálního antikoagulancia v době, kdy by byla podána další dávka Svarya.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Dospělí:

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) naznačují, že plazmatické koncentrace rivaroxabanu jsou významně zvýšené. Proto je třeba u

těchto pacientů Přípravku Svarya 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 těžkým (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo těžkým (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poškozením ledvin platí následující doporučení ohledně dávkování:

- Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 5.2).
- Pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci recidivy DVT a PE: pacienti by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté, kdy je doporučená dávka 20 mg jednou denně, je třeba zvážit snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud posouzené riziko krvácení u pacienta převyšuje riziko recidivy DVT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelování a nebylo studováno v tomto klinickém prostředí (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).
Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutné upravovat doporučenou dávku.

U pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

- Děti a dospívající s mírným poškozením ledvin (glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1,73 m²): na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrických pacientů není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).
- Děti a dospívající s lehkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²): Přípravku Svarya se nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravku Svarya je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu Třídy B a C dle Childa a Pugh (viz body 4.3 a 5.2). U dětí s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Starší populace

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

U dospělých není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2)

U pediatrických pacientů se dávka stanoví na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Žádná úprava dávky (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Přípravku Svarya může být zahájena nebo pokračována u pacientů, kteří mohou vyžadovat kardioverzi.

U kardioverze řízené transesofageálním echokardiogramem (TEE) u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antikoagulancii, by léčba přípravkem Přípravku Svarya měla být zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna adekvátní antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). U všech pacientů je třeba před kardioverzí ověřit, zda pacient užil přípravek Svarya podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je třeba zohlednit zavedená doporučení pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravku Svariya 20 mg Orodispersible filmy jsou určeny k perorálnímu podání a užívají se s jídlem, s vodou nebo bez vody (viz bod 5.2). Film by se měl nechat rozpadnout v ústech pacienta, než se spolkne se slinami.

- Aby se sáček otevřel, musí být držen kratší stranou nahoru, která je označena šipkou.
- Sáček se pak otevře jemným odtržením obou částí v místě šipky. Každou část je třeba držet mezi palcem a ukazováčkem, přičemž každou část držíte jednou rukou.
- Obě části sáčku je třeba roztrhnout v opačných směrech, až se zcela oddělí. Film dispergovatelný v ústech se objeví na jedné z polovin sáčku.
- Film dispergovatelný v ústech musí být vyjmuto z sáčku suchými prsty a umístěno přímo na jazyk. Ústa pacienta má být prázdná. Film dispergovatelný v ústech má být užít ihned po otevření sáčku.

Důležité: S filmem dispergovatelným v ústech se nesmí manipulovat mokřýma rukama.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významné riziko pro závažné krvácení. To může zahrnovat současné nebo nedávné gastrointestinální vředy, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, ní známo nebo podezřelé jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneuryzma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.

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

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater ve stadiu Třídy B a C dle Childa a Pugh (viz bod 5.2).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

Stejně jako u jiných antikoagulancií je třeba pacienty užívající Přípravku Svarya pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytují příznaky krvácení. Doporučuje se opatrné používání u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. V případě závažného krvácení je třeba podávání Přípravku Svarya přerušit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno krvácení do sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení urogenitálního krvácení včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné.

Několik podskupin pacientů, jak je podrobně popsáno níže, má zvýšené riziko krvácení. Tito pacienti musí být po zahájení léčby pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují příznaky a symptomy krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

Jakýkoli nevysvětlitelný pokles hemoglobinu nebo krevního tlaku by měl vést k hledání místa krvácení.

Ačkoli léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovaným kvantitativním testem anti-faktor Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanem může pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a urgentní chirurgii (viz body 5.1 a 5.2).

Dětská populace

Údaje u dětí s trombózou mozkových žil a sinusů, které mají infekci CNS, jsou omezené (viz bod 5.1). Riziko krvácení by mělo být pečlivě zváženo před zahájením a během léčby rivaroxabanem.

Porucha funkce ledvin

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

Přípravku Svarya je třeba používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5).

Přípravku Svarya se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím s mírnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²), protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Přípravku Svarya se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky (jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteázy HIV (např. ritonavir). Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, a proto mohou zvýšit plazmatické koncentrace rivaroxabanu na klinicky relevantní úroveň (v průměru 2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí, které souběžně podstupují systémovou léčbu silnými inhibitory CYP 3A4 i P-gp (viz bod 4.5).

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

Další rizikové faktory krvácení

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

- vrozené nebo získané poruchy krvácivosti
- nekontrolovaná těžká arteriální hypertenze
- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé onemocnění střev, ezofagitida, gastritida a gastroezofageální refluxní choroba)
- vaskulární retinopatie
- bronchiektázie nebo anamnéza plicního krvácení

Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou být současně vystaveni vyššímu riziku krvácení a trombózy. Individuální přínos antitrombotické léčby je třeba zvážit vzhledem k riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na lokalizaci nádoru, protinádorové léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

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

Pacienti s umělými chlopněmi

Rivaroxaban se nemá používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatetriální náhradu aortální chlopně (TAVR). Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu nebyla studována u pacientů s umělými srdečními chlopněmi; proto neexistují žádné údaje, které by podporovaly tvrzení, že rivaroxaban poskytuje adekvátní antikoagulaci u této populace pacientů. Léčba přípravkem Přípravku Svarya se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC), včetně rivaroxabanu, se nedoporučují u pacientů s anamnézou trombózy, u kterých byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I), může být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

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

Klinické údaje jsou k dispozici z intervenční studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této populace jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). Pro takové pacienty s anamnézou cévní mozkové příhody/přechodného ischemického ataku (TIA) nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Při použití neuroaxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčení antitrombotickými látkami k prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto událostí může být zvýšeno pooperačním použitím zavedených epidurálních katétrů nebo

souběžným užíváním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Riziko může být také zvýšeno traumatickou nebo opakovanou epidurální nebo spinální punkcí. Pacienti musí být často sledováni, zda nevykazují známky a příznaky neurologického poškození (např. necitlivost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zaznamenáno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnostika a léčba. Před neuraxiálním zákrokem by lékař měl zvážit potenciální přínos versus riziko u pacientů léčených antikoagulancii nebo u pacientů, kteří mají být léčeni antikoagulancii pro tromboprofylaxi. S použitím 15 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou žádné klinické zkušenosti.

Aby se snížilo potenciální riziko krvácení spojené se současným užíváním rivaroxabanu a neuraxiální (epidurální/spinální) anestézie nebo spinální punkce, je třeba zvážit farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katétru nebo lumbální punkce se nejlépe provádí v době, kdy je antikoagulační účinek rivaroxabanu odhadován jako nízký. Přesný čas, kdy je u každého pacienta dosaženo dostatečně nízkého antikoagulačního účinku, však není znám a měl by být zvážen s ohledem na naléhavost diagnostického zákroku.

Pro odstranění epidurálního katétru a na základě obecných farmakokinetických charakteristik by po posledním podání rivaroxabanu mělo uplynout alespoň 2x poločas, tj. alespoň 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů (viz bod 5.2). Po odstranění katétru by mělo uplynout alespoň 6 hodin, než bude podána další dávka rivaroxabanu.

V případě traumatické punkce je třeba podání rivaroxabanu odložit o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru u dětí během léčby přípravkem Svariya. V takových případech je třeba přerušit podávání rivaroxabanu a zvážit použití krátkodobě působícího parenterálního antikoagulancia.

Doporučené dávkování před a po invazivních zákrocích a chirurgických intervencích

Pokud je nutný invazivní zákrok nebo chirurgický zákrok, je třeba Přípravku Svariya 15 mg vysadit nejméně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékaře. Pokud nelze zákrok odložit, je třeba zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti zákroku. Podávání přípravku Přípravku Svariya má být obnoveno co nejdříve po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace umožňuje a pokud bylo podle posouzení ošetřujícího lékaře dosaženo adekvátní hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

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

Dermatologické reakce

V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a DRESS syndromu, v souvislosti s užíváním rivaroxabanu (viz bod 4.8). Pacienti se zdají být nejvíce ohroženi těmito reakcemi na počátku léčby: ve většině případů se reakce objevuje během prvních týdnů léčby. Rivaroxaban by měl být vysazen při prvním výskytu závažné kožní vyrážky (např. šířící se, intenzivní a/nebo s puchýřky) nebo jakýchkoli jiných příznaků přecitlivělosti ve spojení s lézemi sliznice.

Informace o pomocných látkách

Glycerol makrogolhydroxystearát může způsobit žaludeční podráždění žaludku a průjem.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rozsah interakcí u dětské populace není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u dětské populace je třeba vzít v úvahu varování uvedená v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému / 2,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a k 1,7násobnému / 1,6násobnému zvýšení průměrné hodnoty C_{max} , s významným zvýšením farmakodynamických účinků, které mohou vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Svarya nedoporučuje u pacientů, kteří souběžně užívají systémovou léčbu azolovými antimykotiky, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteázy HIV. Tyto účinné látky jsou silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp (viz bod 4.4).

U účinných látek, které silně inhibují pouze jednu z eliminačních cest rivaroxabanu, buď CYP3A4, nebo P-gp, se očekává menší zvýšení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Například klarithromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,4násobnému zvýšení $C_{(max)}$. Interakce s klarithromycinem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

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

U subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému zvýšení $C_{(max)}$ ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. je aditivní k poruše funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), považovaný za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,3násobnému zvýšení průměrné C_{max} . Interakce s flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky relevantní, ale u vysoce rizikových pacientů může být potenciálně významná. (U pacientů s poruchou funkce ledvin: viz bod 4.4).

Vzhledem k omezeným dostupným klinickým údajům o dronedaronu se má zabránit souběžnému podávání s rivaroxabanem.

Antikoagulancia

Po kombinovaném podání enoxaparinu (jednorázová dávka 40 mg) s rivaroxabanem (jednorázová dávka 10 mg) byl pozorován aditivní účinek na aktivitu anti-faktoru Xa bez dalších účinků na koagulační testy (PT, aPTT). Enoxaparin neměl vliv na farmakokinetiku rivaroxabanu. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni jinými antikoagulancii (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibitory agregace krevních destiček

Po souběžném podání rivaroxabanu (15 mg) a 500 mg naproxenu nebylo pozorováno žádné klinicky relevantní prodloužení doby krvácení. Nicméně u některých jedinců může být farmakodynamická odpověď výraznější.

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

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

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

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že u pacientů existuje zvýšené riziko krvácení v případě souběžného užívání SSRI nebo SNRI kvůli jejich hlášenému účinku na trombocyty. Při souběžném užívání v klinickém programu rivaroxabanu byla ve všech léčebných skupinách pozorována numericky vyšší míra závažného nebo nezávažného klinicky relevantního krvácení.

Warfarin

Při převodu pacientů z vitaminu K antagonisty warfarinu (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxaban (20 mg) nebo z rivaroxabanu (20 mg) na warfarin (INR 2,0 až 3,0) zvýšilo protrombinový čas/INR (Neoplastin) více než aditivně (mohou být pozorovány individuální hodnoty INR až 12), zatímco účinky na aPTT, inhibici aktivity faktoru Xa a endogenní trombinový potenciál byly aditivní. Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během období konverze, lze použít anti-faktor Xa aktivitu, PiCT a Heptest, protože tyto testy nebyly ovlivněny warfarinem. Čtvrtý den po poslední dávce warfarinu všechny testy (včetně PT, aPTT, inhibice aktivity faktoru Xa a ETP) odrážely pouze účinek rivaroxabanu.

Pokud je žádoucí testovat farmakodynamické účinky warfarinu během konverzního období, lze použít měření INR při C_{min} rivaroxabanu (24 hodin po předchozím užití rivaroxabanu), protože tento test je v tomto časovém bodě 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% snížení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu s paralelním snížením jeho farmakodynamických účinků. Současné užívání rivaroxabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací rivaroxabanu. Proto by se mělo zabránit současnému podávání silných induktorů CYP3A4, pokud pacient není pečlivě sledován z hlediska příznaků a symptomů trombózy.

Jiné souběžné terapie

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilitatětěhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u těhotných žen nebyla stanovena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k potenciální reprodukční toxicitě, vnitřnímu riziku

krvácení a důkazům, že přípravku Svarya prochází placentou, je Přípravku Svarya během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním plodném věku se mají během léčby rivaroxabanem vyvarovat otěhotnění.

Kojení

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u kojících žen nebyla stanovena. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban se vylučuje do mateřského mléka. Proto je Přípravku Svarya kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3). Je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit/ ukončit léčbu.

FertilitaNebyly provedeny žádné specifické studie s rivaroxabanem u lidí za účelem hodnocení účinků na fertilitu. Ve studii plodnosti samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravku Svarya má malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je synkopa (častost: méně častá) a závratě (častost: častá) (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto nežádoucí účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena v třinácti klíčových studiích fáze III (viz tabulka 1).

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

Tabulka 1: Počet studovaných 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 (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dní
Prevence VTE u pacientů s interním onemocněním	3 997	10 mg	39 dní
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence recidivy	6 790	1. až 21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po nejméně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená podle tělesné hmotnosti k dosažení podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých léčených pro DVT 20 mg rivaroxabanu jednou	12 měsíců

		denně	
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávané společně s ASA nebo ASA plus klopido-rel nebo tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	18 244	5 mg v kombinaci s ASA nebo 10 mg samostatně	47 měsíců
	3 256	5 mg podávaných současně s ASA	42 měsíců

*Pacienti, kteří byli vystaveni alespoň jedné dávce rivaroxabanu

**Ze studie VOYAGER PAD

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

Tabulka 2: Četnost krvácení* a anémie u pacientů, kteří byli vystaveni rivaroxabanu v dokončených studiích fáze III u dospělých a dětí

Indikace	Jakékoli krvácení	Anémie
Prevence (VTE) u dospělých podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu	6,8 % pacientů	5,9 % pacientů
Prevence žilní tromboembolie u pacientů s interním onemocněním pacientů	12,6 % pacientů	2,1 % pacientů
Léčba DVT, PE a prevence recidivy	23 % pacientů	1,6 % pacientů
Léčba VTE a prevence recidivy VTE u donošených novorozenců a dětí mladších 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	39,5 % pacientů	4,6 % pacientů
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	28 na 100 pacientoroků	2,5 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po ACS	22 na 100 pacientoroků	1,4 na 100 pacientoroků
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s CAD/PAD	6,7 na 100 pacientoroků	0,15 na 100 pacientoroků**
	8,38 na 100 pacientů let [#]	0,74 na 100 pacient let*** [#]

* Ve všech studiích s rivaroxabanem jsou shromažďovány, hlášeny a posuzovány všechny případy krvácení.

** Ve studii COMPASS je incidence anémie nízká, protože byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků

***Byl použit selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků hlášených u rivaroxabanu u dospělých a pediatrických pacientů je shrnuta v tabulce 3 níže podle systémových orgánových tříd (v MedDRA) a podle četnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů **nelze určit**)

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

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

gastrointestinální a abdominální bolesti, dyspepsie, nauzea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A				
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení hladiny transamináz	Porucha funkce jater, zvýšení bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy ^A , zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení konjugovaného bilirubinu (s nebo bez souběžného zvýšení ALT), cholestáza, hepatitida (vč. hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Svědění (včetně vzácných případů generalizovaného svědění), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest končetin ^A	Hemartróza	Svalové krvácení		Kompartmentový syndrom sekundární k krvácení
Poruchy ledvin a močového ústrojí				
Krvácení do urogenitálního traktu (vč. hematurie a menoragie ^B), poruchy funkce ledvin (vč. zvýšení kreatininu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi)				Selhání ledvin/akutní selhání ledvin v důsledku krvácení, které způsobilo hypoperfuzi, Antikoagulační nefropatie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, snížená celková síla a energie (včetně únavy a astenie)	Necitlivost (včetně malátnosti)	Lokální edém ^A		
Vyšetření				

	Zvýšená hladina LDH ^A , zvýšená hladina lipázy ^A , zvýšená hladina amylázy ^A			
Poranění, otrava a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z rány ^A		Vaskulární pseudoaneuryzma ^C		

A: pozorováno při prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

B: pozorováno při léčbě DVT, PE a prevenci recidivy, velmi časté u žen < 55 let

C: pozorováno jako neobvyklé při prevenci atherotrombotických příhod u pacientů po ACS (po perkutánní koronární intervenci)

*Ve vybraných studiích fáze III byl použit předem stanovený selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků. Po analýze těchto studií se incidence nežádoucích účinků nezvýšila a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky léku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může být užívání přípravku Svarya spojeno se zvýšeným rizikem skrytého nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 „Léčba krvácení“). V klinických studiích byly během dlouhodobé léčby rivaroxabanem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorovány krvácení ze sliznic (tj. epistaxe, krvácení z dásní, gastrointestinální krvácení, krvácení z urogenitálního traktu včetně abnormálního vaginálního krvácení nebo zvýšeného menstruačního krvácení) a anémie. Kromě adekvátního klinického sledování by proto mohlo být užitečné provádět laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu, aby se zjistilo skryté krvácení a kvantifikovala klinická relevance zjevného krvácení, pokud to bude považováno za vhodné. Riziko krvácení může být zvýšené u určitých skupin pacientů, např. u pacientů s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo u pacientů souběžně léčených léky ovlivňujícími hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo delší.

Hemoragické komplikace se mohou projevit jako slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V některých případech byly v důsledku anémie pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je bolest na hrudi nebo angina pectoris.

U rivaroxabanu byly hlášeny níže známo komplikace sekundární k těžkému krvácení, jako je kompartmentový syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze nebo nefropatie související s antikoagulanty. Při hodnocení stavu každého pacienta léčeného antikoagulanty je proto třeba zvážit možnost krvácení.

Pediatrická populace

Léčba VTE a prevence recidivy VTE

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou otevřených studií fáze II a jedné studie fáze III s aktivní kontrolou u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let. Výsledky týkající se bezpečnosti byly obecně podobné u rivaroxabanu a srovnávacího přípravku v různých věkových skupinách pediatrických pacientů. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný jako u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když hodnocení je omezeno malým počtem pacientů.

U pediatrických pacientů byly častěji než u dospělých hlášeny bolesti hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi časté, 11,7 %), epistaxe (velmi časté, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (časté, 1,5 %), zvýšení bilirubinu (časté, 1,5 %) a zvýšení konjugovaného bilirubinu (méně časté, 0,7 %). Stejně jako u dospělé populace byla menorragie pozorována u 6,6 % (častá) dospívajících dívek po první menstruaci. Trombocytopenie, která byla pozorována v postmarketingových zkušenostech u dospělé populace, byla častá (4,6 %) v pediatrických klinických studiích. Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů byly převážně mírné až středně závažné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování až 1 960 mg. V případě předávkování by měl být pacient pečlivě sledován z hlediska krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích účinků (viz bod „ „Léčba krvácení““). U dětí jsou k dispozici omezené údaje. Vzhledem k omezené absorpci se u dospělých při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších očekává stropní účinek bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice, u dětí však nejsou k dispozici žádné údaje o supratherapeutických dávkách.

Pro dospělé je k dispozici specifické antidotum (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, ale u dětí není zavedeno (viz souhrn údajů o přípravku andexanet alfa).

V případě předávkování rivaroxabanem lze zvážit použití aktivního uhlí ke snížení absorpce.

Léčba krvácení

Pokud se u pacienta užívajícího rivaroxaban vyskytnou krvácivé komplikace, je třeba další podání rivaroxabanu odloženo nebo léčba přerušena, podle potřeby. Rivaroxaban má u dospělých poločas přibližně 5 až 13 hodin. Poločas u dětí odhadovaný pomocí populačních farmakokinetických modelů (popPK) je kratší (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a místa krvácení. Podle potřeby lze použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. při těžké epistaxi), chirurgická hemostáza s postupy pro kontrolu krvácení, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, krevní produkty (koncentráty červených krvinek nebo čerstvá mražená plazma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

Pokud nelze krvácení zastavit výše uvedenými opatřeními, je třeba zvážit podání specifického reverzního činidla inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), které antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifického prokoagulačního činidla, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současné době jsou však klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých a dětí užívajících rivaroxaban velmi omezené. Doporučení je rovněž založeno na omezených neklinických údajích. Je třeba zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a titrovat dávku v závislosti na zlepšení krvácení. V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s odborníkem na koagulaci (viz bod 5.1).

Protamin sulfát a vitamin K by neměly ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. Zkušenosti s kyselinou tranexamovou jsou omezené a se kyselinou aminokapronovou a aprotininem u dospělých užívajících rivaroxaban nejsou žádné. Nejsou žádné zkušenosti s použitím těchto látek u dětí užívajících rivaroxaban. Neexistuje ani vědecké zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Rivaroxaban je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa s perorální biologickou dostupností.

Inhibice

faktoru Xa přerušuje vnitřní a vnější cestu kaskády srážení krve, čímž inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vývoj trombů. Rivaroxaban neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U člověka byla pozorována inhibice aktivity faktoru Xa závislá na dávce. Protrombinový čas (PT) je ovlivňován rivaroxabanem způsobem závislým na dávce, s úzkou korelací s plazmatickými koncentracemi (hodnota r rovná 0,98), pokud se pro testování používá Neoplastin. Jiné reagentie by poskytovaly odlišné výsledky. Výsledek PT se stanoví v sekundách, protože INR je kalibrován a validován pouze pro kumarinové deriváty a nelze jej použít pro žádné jiné antikoagulanty.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě DVT a PE a prevenci recidivy se 5/95 percentily pro PT (Neoplastin) 2–4 hodiny po požití tablety (tj. v době maximálního účinku) pro 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně v rozmezí 17 až 32 s a pro 20 mg rivaroxabanu jednou denně v rozmezí 15 až 30 s. V minimální koncentraci (8–16 hodin po požití tablety) se 5/95 percentily pro 15 mg dvakrát denně pohybovaly v rozmezí 14 až 24 s a pro 20 mg jednou denně (18–30 hodin po požití tablety) v rozmezí 13 až 20 s.

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali rivaroxaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, se 5/95 percentily pro PT (Neoplastin) 1–4 hodiny po požití tablety (tj. v době maximálního účinku) u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně v rozmezí 14 až 40 s a u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí 10 až 50 s. V minimální koncentraci (16–36 hodin po požití tablety) se 5/95 percentily u pacientů léčených 20 mg jednou denně pohybovaly v rozmezí 12–26 s a u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin léčených 15 mg jednou denně v rozmezí 12–26 s.

V klinické farmakologické studii zaměřené na reverzi farmakodynamiky rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů ($n = 22$) byly hodnoceny účinky jednorázových dávek (50 IU/kg) dvou různých typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC snížil průměrné hodnoty Neoplastin PT přibližně o 1,0 sekundu během 30 minut, zatímco u 4-faktorového PCC bylo pozorováno snížení přibližně o 3,5 sekundy. Naopak 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový účinek na reverzi změn v endogenní tvorbě trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a HepTest jsou také prodlouženy v závislosti na dávce; nejsou však doporučeny k hodnocení farmakodynamického účinku rivaroxabanu. Během léčby rivaroxabanem v klinické praxi není nutné monitorovat koagulační parametry.

Pokud je to však klinicky indikováno, lze hladiny rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktor Xa (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

PT (reagentie neoplastin), aPTT a anti-Xa test (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí úzkou korelaci s plazmatickými koncentracemi. Korelace mezi anti-Xa a plazmatickými koncentracemi je lineární se sklonem blízkým 1. Mohou se vyskytnout individuální odchylky s vyššími nebo nižšími hodnotami anti-Xa ve srovnání s odpovídajícími plazmatickými koncentracemi.

Během klinické léčby rivaroxabanem není nutné rutinně monitorovat koagulační parametry. Pokud je to však klinicky indikováno, lze koncentrace rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-faktor Xa v mcg/l (rozsahy pozorovaných plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí viz tabulka 13 v bodě 5.2). Při použití testu anti-Xa k kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je třeba zohlednit dolní mez kvantifikace. Nebyla stanovena žádná prahová hodnota pro účinnost nebo bezpečnostní události.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

V pivotní dvojité zaslepené studii ROCKET AF bylo 14 264 pacientů zařazeno buď do skupiny užívající rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min), nebo do skupiny užívající warfarin titrovaný 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 antiarytmiky třídy III, včetně amiodaronu.

Rivaroxaban nebyl horší než warfarin, pokud jde o primární složený endpoint cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo CNS. V populaci léčených podle protokolu došlo k cévní mozkové příhodě nebo systémové embolii u 188 pacientů léčených rivaroxabanem (1,71 % ročně) a u 241 pacientů léčených warfarinem (2,16 % ročně) (HR 0,79; 95% CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ pro neinferioritu). U všech randomizovaných pacientů analyzovaných podle ITT se primární události vyskytly u 269 pacientů užívajících rivaroxaban (2,12 % ročně) a u 306 pacientů užívajících warfarin (2,42 % ročně) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ pro neinferioritu; $P = 0,117$ pro superioritu). Výsledky sekundárních koncových bodů testovaných v hierarchickém pořadí v analýze ITT jsou uvedeny v tabulce 4.

U pacientů ve skupině s warfarinem byly hodnoty INR v terapeutickém rozmezí (2,0 až 3,0) v průměru 55 % času (medián 58 %; interkvartilové rozmezí 43 až 71). Účinek rivaroxabanu se nelišil v závislosti na úrovni TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v rovnoměrně rozdělených kvartilech ($P = 0,74$ pro interakci). V nejvyšším kvartilu podle centra byl poměr rizik (HR) u rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem 0,74 (95% CI, 0,49–1,12).

Incidence hlavního bezpečnostního výsledku (závažné a nezávažné klinicky relevantní krvácivé příhody) byla podobná u obou léčebných skupin (viz tabulka 5).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti z fáze III ROCKET AF

Studovaná populace	Analýzy ITT účinnosti u pacientů s nevalvulární fibrilací síní		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin) Míra výskytu (100 pt-rok)	Warfarin titrován na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0) Četnost událostí (100 pacientů za rok)	HR (95% CI) p-hodnota, test nadřazenosti
Cévní mozková příhoda a systémová embolie mimo CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo CNS a vaskulární úmrtí	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Cévní mozková příhoda, systémová embolie mimo	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0

CNS, vaskulární úmrtí a infarkt myokardu			
Cévní mozková příhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systémová embolie mimo CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabulka 5: Výsledky bezpečnosti z fáze III studie ROCKET AF

Studovaná populace	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^{a)}		
Léčebná dávka	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně v pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Četnost výskytu (100 pt-rok)	Warfarin titrován na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozmezí 2,0 až 3,0) Četnost výskytu (100 pacientů za rok)	HR (95% CI) p-hodnota
Závažné a nezávažné klinicky relevantní krvácivé příhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Závažné krvácivé příhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Úmrtí v důsledku krvácení*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Kritické krvácení do orgánů*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniální krvácení*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Pokles hemoglobinu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfuze 2 nebo více jednotek koncentrovaných červených krvinek nebo celé krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Klinicky významné krvácivé příhody bez závažných následků	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Úmrtnost ze všech příčin	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Bezpečnostní populace, léčená

* Nominálně významné

Kromě studie fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, po registraci, neintervenční, otevřená kohortová studie (XANTUS) s centrálním hodnocením výsledků, včetně tromboembolických příhod a závažného krvácení. Do studie bylo zařazeno 6704 pacientů s nevalvulární fibrilací síní za účelem prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie mimo centrální nervový systém (CNS) v klinické praxi. Průměrné skóre CHADS₂ bylo 1,9 a skóre HAS-BLED bylo 1,9 a 2,0 ve studii XANTUS, ve srovnání s průměrným skóre CHADS₂ a HAS-BLED 3,5 a 2,8 ve studii ROCKET AF. K závažnému krvácení došlo u 2,1 z 100 pacientů za rok. Smrtelné krvácení bylo hlášeno u 0,2 z 100 pacientů za rok a intrakraniální krvácení u 0,4 z 100 pacientů za rok. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie mimo CNS byla zaznamenána u 0,8 z 100 pacientů za rok.

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

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

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, explorativní studie s zaslepeným hodnocením koncových bodů (X-VERT) u 1504 pacientů (dosud neléčených perorálními antikoagulancii a předléčených) s nevalvulární fibrilací síní, u nichž byla plánována kardioverze, s cílem porovnat rivaroxaban s dávkově upravenými VKA (randomizováno v poměru 2:1) z hlediska prevence kardiovaskulárních příhod. Byly použity strategie kardioverze pod kontrolou TEE (1–5 dní před léčbou) nebo konvenční kardioverze (nejméně tři týdny před léčbou). Primární výsledek účinnosti (všechny cévní mozkové příhody, přechodné ischemické ataky, systémové embolie mimo CNS, infarkty myokardu (IM) a kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a u 5 (1,0 %) pacientů ve skupině s VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15–1,73; modifikovaná populace ITT). Hlavní bezpečnostní výsledek (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %) a 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 988) a ve skupině s VKA (n = 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21–2,67; bezpečnostní populace). Tato explorativní studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost mezi skupinami léčenými rivaroxabanem a VKA v kontextu kardioverze.

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

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

Skupina 1 dostávala rivaroxaban 15 mg jednou denně (10 mg jednou denně u pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Skupina 2 dostávala rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně plus DAPT (duální antiagregační terapie, tj. klopidoogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1 6 nebo 12 měsíců, následně rivaroxaban 15 mg (nebo 10 mg u subjektů s clearance kreatininu 30–49 ml/min) jednou denně plus nízká dávka ASA. Skupina 3 dostávala dávkově upravený VKA plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, následně dávkově upravený VKA plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní endpoint, 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 endpoint (kombinace kardiovaskulárních příhod CV úmrtí, IM nebo CVA) se vyskytl u 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) a 36 (5,2 %) subjektů ve skupině 1, skupině 2 a skupině 3. Každý z režimů rivaroxabanu vykazoval významné snížení klinicky významných krvácivých příhod ve srovnání s režimem VKA u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI s implantací stentu.

Primárním cílem studie PIONEER AF-PCI bylo posoudit bezpečnost. Údaje o účinnosti (včetně tromboembolických příhod) v této populaci jsou omezené.

Léčba DVT, PE a prevence recidivy DVT a PE

Klinický program rivaroxabanu byl navržen tak, aby prokázal účinnost rivaroxabanu v počáteční a pokračující léčbě akutní DVT a PE a prevenci recidivy.

V čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo zkoumáno více než 12 800 pacientů a navíc byla provedena předem definovaná souhrnná analýza studií Einstein DVT a Einstein PE. Celková kombinovaná délka léčby ve všech studiích byla až 21 měsíců.

Ve studii Einstein DVT bylo zkoumáno 3 449 pacientů s akutní DVT z hlediska léčby DVT a prevence recidivy DVT a PE (pacienti, u kterých se projeví příznaky PE, byli z této studie vyloučeni). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Během počátečních 3 týdnů léčby akutní DVT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo zkoumáno 4 832 pacientů s akutní PE z hlediska léčby PE a prevence recidivy DVT a PE. Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Pro počáteční léčbu akutní PE bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně po dobu tří týdnů. Následně bylo podáváno 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studiích Einstein DVT i Einstein PE sestával srovnávací léčebný režim z enoxaparinu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud PT/INR nedosáhlo terapeutického rozmezí ($\geq 2,0$). Léčba byla pokračována s dávkou antagonisty vitamínu K upravenou tak, aby hodnoty PT/INR zůstaly v terapeutickém rozmezí 2,0 až 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo zkoumáno 1 197 pacientů s DVT nebo PE z hlediska prevence recidivy DVT a PE. Léčba trvala dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří absolvovali 6 až 12 měsíců léčby žilní tromboembolie, v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně byl srovnáván s placebem.

Studie Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem definované primární a sekundární výsledky účinnosti. Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidiva VTE definovaná jako kombinace recidivy DVT nebo fatální nebo nefatální PE. Sekundární výsledek účinnosti byl definován jako kombinace recidivy DVT, nefatální PE a mortality z jakékoli příčiny.

Ve studii Einstein Choice bylo zkoumáno 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou DVT a/nebo PE, kteří absolvovali 6–12 měsíců antikoagulační léčby, z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivy DVT nebo PE. Pacienti s indikací k pokračování v terapeutické dávce antikoagulanciem byli ze studie vyloučeni. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dní). Rivaroxaban 20 mg jednou denně a rivaroxaban 10 mg jednou denně byly srovnávány s 100 mg kyseliny acetylsalicylové jednou denně. Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující VTE definovaná jako kombinace recidivující DVT nebo fatální nebo nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) bylo prokázáno, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test nadřazenosti)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), nominální hodnota $p = 0,027$) ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 60,3 % času po dobu průměrné délky léčby 189 dnů a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v centrech ve stejně velkých tercilích a incidencí recidivující VTE ($P = 0,932$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) i sekundárního bezpečnostního parametru (závažné krvácivé příhody) byla u obou léčebných skupin podobná.

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

Studovaná populace	3 449 pacientů se symptomatickou akutní hlubokou žilní
---------------------------	---

	trombózou	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=1 718
Symptomatická recidivující VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická recidivující PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická recidivující DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácivé příhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* $p < 0,0001$ (nepodřazenost vůči předem stanovenému HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (nadřazenost)

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) bylo prokázáno, že rivaroxaban není horší než enoxaparin/VKA, pokud jde o primární výsledek účinnosti ($p=0,0026$ (test neinferiority); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Předem stanovený čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen s HR 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominální hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru 63 % času po dobu průměrné délky léčby 215 dnů a 57 %, 62 % a 65 % času ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině s enoxaparinem/VKA nebyl zjištěn žádný jasný vztah mezi úrovní průměrné TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0–3,0) v rovnoměrně rozdělených tercilích a incidencí recidivující VTE ($p = 0,082$ pro interakci). V nejvyšším tercilu podle centra byl HR s rivaroxabanem ve srovnání s warfarinem 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Incidence primárního bezpečnostního parametru (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody) byla mírně nižší ve skupině léčených rivaroxabanem (10,3 % (249/2412)) než ve skupině léčených enoxaparinem/VKA (11,4 % (274/2405)). Incidence sekundárního bezpečnostního výsledku (závažné krvácivé příhody) byla nižší ve skupině s rivaroxabanem (1,1 % (26/2412)) než ve skupině s enoxaparinem/VKA (2,2 % (52/2405)) s HR 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

Studovaná populace	4 832 pacientů s akutní symptomatickou PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=2 413
Symptomatická recidivující VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická recidivující PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická recidivující DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická plicní embolie a hluboká žilní trombóza	0	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácivé příhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* $p < 0,0026$ (nehorší než předem stanovený HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

Studovaná populace	8 281 pacientů s akutní symptomatickou DVT nebo PE	
Dávkování a délka léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Symptomatická recidivující VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická recidivující PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická recidivující DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů, překrývající se s VKA a následovaný VKA

* p < 0,0001 (nehorší než předem stanovený HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Předem stanovený čistý klinický přínos (primární parametru účinnosti plus závažné krvácivé příhody) souhrnné analýzy byl hlášen s HR 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 výsledcích účinnosti. U primárního parametru bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byla zaznamenána nevýznamně vyšší číselná incidence u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární výsledek bezpečnosti (závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení) byla vyšší u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z prodloužené fáze III studie Einstein

Studovaná populace	1 197 pacientů pokračovalo v léčbě a prevenci recidivy žilní tromboembolie	
Dávkování a délka trvání	Rivaroxaban ^{a)} 6 nebo 12 měsíců N=602	Placebo 6 nebo 12 měsíců N=594
Symptomatická recidivující VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická recidivující PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická recidivující DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatální PE/úmrtí, kdy nelze vyloučit PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácivé příhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky relevantní, ale ne závažné krvácení	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

Ve studii Einstein Choice (viz tabulka 10) byly rivaroxaban 20 mg a 10 mg v primárním sledovaném parametru účinnosti lepší než 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Hlavní sledovaný parametr bezpečnosti (závažné krvácivé příhody) byl u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg a 10 mg jednou denně podobný jako u pacientů léčených 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

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

Populace studie	3 396 pacientů pokračovalo v prevenci recidivy žilní tromboembolie		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně N	ASA 100 mg jednou denně N=1 131
Sřední délka léčby [mezikvartilový rozsah]	349 [189–362] dní	353 [190–362] dní	350 [186–362] dní
Symptomatická recidivující VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická recidivující PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická recidivující DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatální PE/úmrť, kdy nelze vyloučit PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatická recidivující VTE, IM, cévní mozková příhoda nebo nesystémová embolie mimo CNS systémová embolie	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácivé příhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatická recidivující VTE nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

*p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 20 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (nadřazenost) Rivaroxaban 10 mg jednou denně vs. ASA 100 mg jednou denně; HR=0,26 (0,14–0,47)

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

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

Kromě programu fáze III EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s vyhodnocováním sledovaných parametrů, včetně recidivující VTE, závažného krvácení a úmrť z kých příčin. Do studie bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní DVT, aby se zkoumala dlouhodobá bezpečnost rivaroxabanu ve srovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Míra závažného krvácení, recidivující VTE a celkové mortality u rivaroxabanu byla 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %. Byly zaznamenány rozdíly v základních charakteristikách pacientů, včetně věku, nádorového onemocnění a renální insuficience. K úpravě naměřených rozdílů v základních charakteristikách byla použita předem stanovená stratifikovaná analýza skóre náchylnosti, ale i přes to mohou výsledky ovlivnit zbytkové confounding faktory. Upravené HR při srovnání rivaroxabanu a standardní léčby pro závažné krvácení, recidivující VTE 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).

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

V postregistrační neintervenční studii u více než 40 000 pacientů bez anamnézy rakoviny ze čtyř zemí byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci DVT a PE. Četnost příhod na 100 pacientoroků u symptomatických/klinicky zjevných VTE/tromboembolických příhod vedoucích k hospitalizaci se pohybovala od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) ve Velké Británii do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) v Německu. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytovalo s četností 0,31 (95% CI 0,23–0,42) na 100

pacientoroků u intrakraniálního krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) u gastrointestinálního krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) u urogenitálního krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) u ostatních krvácení.

Pediatrická populace

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů

Celkem 727 dětí s potvrzenou akutní VTE, z nichž 528 dostávalo rivaroxaban, bylo studováno v 6 otevřených multicentrických pediatrických studiích. Dávkování upravené podle tělesné hmotnosti u pacientů od narození do 18 let vedlo k expozici rivaroxabanu podobné té, která byla pozorována u dospělých pacientů s DVT léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně, jak bylo potvrzeno ve studii fáze III (viz bod 5.2).

Studie fáze III EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie u 500 pediatrických pacientů (ve věku od narození do < 18 let) s potvrzenou akutní VTE.

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

Indexová VTE byla klasifikována jako VTE související s centrálním žilním katétrelem (CVC-VTE; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve srovnávací skupině), trombóza mozkových žil a sinusů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve srovnávací skupině) a všechny ostatní včetně DVT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve srovnávací skupině). Nejčastějším projevem indexové trombózy u dětí ve věku 12 až < 18 let byla non-CVC-VTE u 211 (76,4 %); u dětí ve věku 6 až < 12 let a ve věku 2 až < 6 let to byla CVST u 48 (47,5 %) a 35 (50,7 %) pacientů; a u dětí ve věku < 2 let to byla CVC-VTE u 37 (68,5 %) pacientů. Ve skupině s rivaroxabanem nebyly žádné děti mladší 6 měsíců s CVST. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve srovnávací skupině).

VTE byla vyvolána přetrvávajícími, přechodnými nebo přetrvávajícími i přechodnými rizikovými faktory u 438 (87,6 %) dětí.

Pacienti dostávali počáteční léčbu terapeutickými dávkami UFH, LMWH nebo fondaparinuxu po dobu nejméně 5 dnů a byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání dávek rivaroxabanu upravených podle tělesné hmotnosti nebo do srovnávací skupiny (hepariny, VKA) po dobu hlavního léčebného období studie trvajícího 3 měsíce (1 měsíc u dětí < 2 roky s CVC-VTE). Na konci hlavního období léčby ve studii byl diagnostický zobrazovací test, který byl proveden na začátku studie, opakován, pokud to bylo klinicky možné. Léčba ve studii mohla být v tomto okamžiku ukončena nebo podle uvážení zkoušejícího pokračovat až po dobu 12 měsíců (u dětí < 2 roky s CVC-VTE až 3 měsíce) celkem.

Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující VTE. Primárním výsledkem bezpečnosti byla kombinace závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení (CRNMB). Všechny výsledky účinnosti a bezpečnosti byly centrálně posouzeny nezávislou komisí, která nebyla informována o přidělení léčby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 11 a 12 níže.

Recidivující VTE se vyskytly ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve srovnávací skupině u 5 ze 165 pacientů. Kombinace závažného krvácení a CRNMB byla hlášena u 10 z 329 pacientů (3 %) léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 pacientů (1,9 %) léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatická recidivující VTE plus závažné krvácivé příhody) byl hlášen ve skupině s rivaroxabanem u 4 z 335 pacientů a ve srovnávací skupině u 7 z 165 pacientů. Normalizace trombotické zátěže při opakovaném zobrazování nastala u 128 z 335 pacientů léčených rivaroxabanem a u 43 z 165 pacientů ve srovnávací skupině. Tyto výsledky byly obecně podobné ve všech věkových

skupinách. V skupině s rivaroxabanem došlo k jakémukoli krvácení souvisejícímu s léčbou u 119 (36,2 %) dětí a ve skupině s komparátorem u 45 (27,8 %) dětí.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

Událost	Rivaroxaban N=335*	Komparátor N=165*
Recidivující VTE (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + asymptomatické zhoršení při opakovaném zobrazování	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + asymptomatické zhoršení + bez změny při opakovaném zobrazovacím vyšetření	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalizace při opakovaném zobrazování	12 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Složený: Symptomatická recidivující VTE + závažné krvácení (čistý klinický přínos)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Fatální nebo nefatální plicní embolie	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = úplný soubor pro analýzu, všechny děti, které byly randomizovány

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

	Rivaroxaban N=329*	Srovnávací přípravek N=162*
Složený: závažné krvácení + CRNMB (primární bezpečnostní výsledek)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Závažné krvácení	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Jakékoli krvácení vzniklé v souvislosti s léčbou	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = bezpečnostní analytický soubor, všechny děti, které byly randomizovány a dostaly alespoň 1 dávku studovaného léčivého přípravku.

Účinnost a bezpečnostní profil rivaroxabanu byly u pediatrické populace s VTE a dospělé populace s DVT/PE v zásadě podobné, avšak podíl subjektů s jakýmkoli krvácením byl u pediatrické populace s VTE vyšší než u dospělé populace s DVT/PE.

Pacienti s vysokým rizikem trojitého pozitivního antifosfolipidového syndromu

V randomizované otevřené multicentrické studii s posuzováním výsledků zaslepeným způsobem, kterou sponzoroval výzkumník, byl rivaroxaban srovnáván s warfarinem u pacientů s anamnézou trombózy, diagnostikovaných s antifosfolipidovým syndromem a s vysokým rizikem tromboembolických příhod (pozitivní na všechny 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulant, protilátky proti kardiolipinu a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I). Studie byla předčasně ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu příhod u pacientů v rameni s rivaroxabanem. Průměrná doba sledování byla 569 dní. 59 pacientů bylo randomizováno do skupiny s rivaroxabanem

20 mg (15 mg u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 do skupiny s warfarinem (INR 2,0–3,0). Tromboembolické příhody se vyskytly u 12 % pacientů randomizovaných do skupiny s rivaroxabanem (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných do skupiny s warfarinem nebyly hlášeny žádné příhody. K závažnému krvácení došlo u 4 pacientů (7 %) ve skupině s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) ve skupině s warfarinem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem 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 jsou založeny na údajích získaných u dospělých.

Rivaroxaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace ($C_{\max}$) se objevuje 2–4 hodiny po požití tablety.

Orální absorpce rivaroxabanu je téměř úplná a orální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %) u 2,5 mg a 10 mg, bez ohledu na to, zda byl pacient nalačno nebo po jídle. Užívání s jídlem nemá vliv na AUC ani $C_{\max}$ rivaroxabanu při dávkách 2,5 mg a 10 mg.

Vzhledem ke sníženému rozsahu absorpce byla u tablety 20 mg nalačno stanovena perorální biologická dostupnost 66 %. Při užívání tablet rivaroxabanu 20 mg spolu s jídlem bylo ve srovnání s užíváním tablet nalačno pozorováno zvýšení průměrné hodnoty AUC o 39 %, což naznačuje téměř úplnou absorpci a vysokou perorální biologickou dostupnost. Rivaroxaban 20 mg se užívá s jídlem (viz bod 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabanu je přibližně lineární až do dávky přibližně 15 mg jednou denně nalačno. Po jídle vykazovaly tablety rivaroxabanu v dávkách 10 mg, 15 mg a 20 mg proporcionalitu dávky. Při vyšších dávkách vykazuje rivaroxaban absorpci omezenou rozpustností se sníženou biologickou dostupností a sníženou rychlostí absorpce se zvyšující se dávkou.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je mírná, s meziodnikovou variabilitou (CV%) v rozmezí 30 % až 40 %.

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno snížení AUC a $C_{\max}$ o 29 % a 56 % ve srovnání s tabletou, když se granule rivaroxabanu uvolňují v proximální části tenkého střeva. Expozice se dále snižuje, když se rivaroxaban uvolňuje v distální části tenkého střeva nebo vzestupném tračníku. Proto se má zabránit podávání rivaroxabanu distálně od žaludku, protože to může vést ke snížené absorpci a související expozici rivaroxabanu.

Bioekvivalence byla prokázána u orodisperzibilní filmové formulace ve srovnání s tabletou v dávce 10 mg nalačno i v dávce 20 mg po jídle.

Pediatrická populace

Děti dostávaly tablety rivaroxabanu nebo perorální suspenzi během jídla nebo těsně po jídle a s obvyklou dávkou tekutin, aby bylo zajištěno spolehlivé dávkování u dětí. Stejně jako u dospělých se rivaroxaban po perorálním podání ve formě tablet nebo granulí pro perorální suspenzi u dětí snadno vstřebává. Nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce mezi film dispergovatelný v ústech a granulemi pro perorální suspenzi. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa. Bylo zjištěno snížení relativní biologické dostupnosti při zvyšování dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti), což naznačuje omezení absorpce při vyšších dávkách, i když jsou podávány spolu s jídlem.

Rivaroxaban 20 mg orodisperzní filmy by se měly užívat spolu s jídlem nebo potravou (viz bod 4.2).

Distribuce

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

Dětská populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o vazbě rivaroxabanu na plazmatické proteiny specifické pro děti. Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. $V_{(ss)}$ odhadnutý pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věk 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze jej popsat alometrickou funkcí, přičemž průměrná hodnota pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg je 113 l.

Údaje *in vitro* neukazují relevantní rozdíly ve vazbě rivaroxabanu na plazmatické proteiny u dětí v různých věkových skupinách a ve srovnání s dospělými. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. V_{ss} odhadnutá pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věk 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí, přičemž průměrná hodnota pro subjekt s tělesnou hmotností 82,8 kg je 113 l.

Biotransformace a eliminace

U dospělých dochází k metabolickému rozkladu přibližně 2/3 podané dávky rivaroxabanu, přičemž polovina je vylučována ledvinami a druhá polovina stolicí. Zbývající 1/3 podané dávky je vylučována ledvinami jako nezměněná účinná látka v moči, hlavně prostřednictvím aktivní renální sekrece. Rivaroxaban se metabolizuje prostřednictvím CYP3A4, CYP2J2 a mechanismů nezávislých na CYP. Oxidativní degradace morfolinonové skupiny a hydrolýza amidových vazeb jsou hlavními místy biotransformace. Na základě *in vitro* studií je rivaroxaban substrátem transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a Bcrp (protein rezistentní na rakovinu prsu).

Nezměněný rivaroxaban je nejdůležitější sloučeninou v lidské plazmě, přičemž nejsou přítomny žádné významné nebo aktivní cirkulující metabolity. Se systémovým clearance přibližně 10 l/h lze rivaroxaban klasifikovat jako látku s nízkým clearance. Po intravenózním podání dávky 1 mg je eliminační poločas přibližně 4,5 hodiny. Po perorálním podání je eliminace omezena rychlostí absorpce. Eliminace rivaroxabanu z plazmy nastává s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladých jedinců a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o metabolismu specifické pro děti. Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje po intravenózním podání rivaroxabanu dětem. CL odhadnutá pomocí populačního farmakokinetického modelování u dětí (věkové rozmezí 0 až < 18 let) po perorálním podání rivaroxabanu závisí na tělesné hmotnosti a lze ji popsat alometrickou funkcí, s průměrem 8 l/h u subjektu s tělesnou hmotností 82,8 kg. Geometrické průměrné hodnoty poločasů rozpadu ($t_{1/2}$) odhadnuté pomocí populačního farmakokinetického modelování u klesají s klesajícím věkem a pohybují se od 4,2 h u adolescentů přes přibližně 3 h u dětí ve věku 2–12 let až po 1,9 a 1,6 h u dětí ve věku 0,5–< 2 roky a méně než 0,5 roku.

Zvláštní populace

Pohlaví

U dospělých nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice mezi muži a ženami. Explorativní analýza neodhalila žádné relevantní rozdíly v expozici rivaroxabanu mezi chlapci a dívkami.

Starší populace

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

Různé hmotnostní kategorie

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

U dětí se rivaroxaban dává na základě tělesné hmotnosti. Explorativní analýza neprokázala relevantní vliv podváhy nebo obezity na expozici rivaroxabanu u dětí.

Mezietnické rozdíly

U dospělých nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní mezietnické rozdíly mezi pacienty kavkazského, afroamerického, hispánského, japonského nebo čínského původu, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku rivaroxabanu.

Explorativní analýza neodhalila žádné relevantní mezietnické rozdíly v expozici rivaroxabanu u japonských, čínských nebo asijských dětí mimo Japonsko a Čínu ve srovnání s příslušnou celkovou pediatrickou populací.

Porucha funkce jater

Dospělí pacienti s cirhózou a lehkou poruchou funkce jater (klasifikováni jako Child Pugh A) vykazovali pouze malé změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobné zvýšení AUC rivaroxabanu), které byly téměř srovnatelné s odpovídající zdravou kontrolní skupinou. U pacientů s cirhózou a středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikovaných jako Child Pugh B) byla průměrná AUC rivaroxabanu významně zvýšena

2,3krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Nevázaná AUC se zvýšila 2,6krát. Tito pacienti měli také sníženou renální eliminaci rivaroxabanu, podobně jako pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena 2,6krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkým poškozením jater byli citlivější na rivaroxaban, což vedlo k strmějšímu vztahu PK/PD mezi koncentrací a PT.

Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou jater Třídy B a C dle Childa a Puga (viz bod 4.3).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí s poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

U dospělých došlo ke zvýšení expozice rivaroxabanu v korelaci se snížením renálních funkcí, jak bylo hodnoceno pomocí měření clearance kreatininu. U jedinců s mírným (clearance kreatininu 50–80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) se plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšily 1,4krát, 1,5krát a 1,6krát.

Odpovídající zvýšení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa u zvýšena 1,5krát, 1,9krát a 2,0krát ve srovnání se zdravými dobrovolníky; prodloužení PT bylo podobně zvýšeno 1,3krát, 2,2krát a 2,4krát.

Neexistují žádné údaje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se neočekává, že by rivaroxaban byl dialyzovatelný.

Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban se má používat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min (viz bod 4.4).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí ve věku 1 roku a starších se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě akutní DVT v dávce 20 mg jednou denně byla geometrická střední koncentrace (90% predikční interval) 2–4 hodiny a přibližně 24 hodin po podání dávky (což zhruba představuje maximální a minimální koncentrace během dávkového intervalu) 215 (22–535) a 32 (6–239) mcg/l.

U pediatrických pacientů s akutní VTE, kteří dostávali rivaroxaban upravený podle tělesné hmotnosti, což vedlo k expozici podobné expozici u dospělých pacientů s DVT, kteří dostávali dávku 20 mg jednou denně, jsou geometrické průměrné koncentrace (90% interval) v časových intervalech odběru vzorků, které přibližně představují maximální a minimální koncentrace během dávkového intervalu, shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13: Souhrnné statistické údaje (geometrický průměr (90% interval)) o plazmatických koncentracích rivaroxabanu v rovnovážném stavu (mcg/l) podle dávkovacího režimu a věku

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

o.d. = jednou denně, b.i.d. = dvakrát denně, t.i.d. = třikrát denně, n.c. = nevypočítáno

Hodnoty pod dolní mezí stanovitelnosti (LLOQ) byly pro výpočet statistiky nahrazeny hodnotou 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika PD koncovými body (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest) byl hodnocen po podání širokého spektra dávek (5–30 mg dvakrát denně). Vztah mezi koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán modelem Emax. U PT obecně lépe popisoval data lineární interceptový model. V závislosti na použitých PT činidlech se sklon značně lišil. Při použití Neoplastin PT byla výchozí hodnota PT přibližně 13 s a při použití byl sklon přibližně 3 až 4 s/(100 mcg/l). Výsledky PK/PD analýz ve fázi II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých subjektů.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity u mladistvých neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity při opakovaných dávkách byly způsobeny hlavně přehnanou farmakodynamickou aktivitou rivaroxabanu. U potkanů bylo při klinicky relevantních expozičních úrovních pozorováno zvýšení plazmatických hladin IgG a IgA.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců nebo samic. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu související s farmakologickým mechanismem účinku rivaroxabanu (např. hemoragické komplikace). Při klinicky relevantních plazmatických koncentracích byla pozorována embryofetální toxicita (ztráta po implantaci, opožděná/pokročilá osifikace, mnohočetné světlé skvrny na játrech) a zvýšený výskyt běžných malformací, jakož i změny placenty. V pre- a postnatální studii u potkanů byla při dávkách, které byly toxické pro samice, pozorována snížená životaschopnost potomstva.

Rivaroxaban byl testován na mladých potkanech po dobu až 3 měsíců léčby počínaje 4. dnem po porodu, přičemž bylo zaznamenáno zvýšení periinsulárního krvácení, které nesouviselo s dávkou. Nebyly zaznamenány žádné známky toxicity specifické pro cílové orgány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Hypromelóza
Povidon K30Glycerolmakrogol hydroxystearát
Natrium-lauryl-sulfát
Sukralóza
Maltodextrin
Červený oxid železitý
Aroma máty peprné
Triethylcitrát
Glycerol

6.2 Inkompatibility

Nevztahuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte v původním obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah obalu

Každá ý film dispergovatelný v ústech je zabalen ve čtyřvrstevném laminátovém obalu (tj. papír/PET/Al/PE sáček).

Velikost balení

10 filmů dispergovatelných v ústech
30 filmů dispergovatelných v ústech

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.

.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.>

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne před uvedením na trh edukační balíček určený všem lékařům, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat/používat Svaviya. Cílem edukačního balíčku je zvýšit povědomí o potenciálním riziku krvácení během léčby přípravkem Přípravku Svaviya a poskytnout návod, jak toto riziko zvládnout.

Edukační balíček pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Doporučení pro předepisující lékaře
- Karty pacienta [text uvedený 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:

- Podrobnosti o populacích s potenciálně vyšším rizikem krvácení
- Doporučení pro snížení dávky u rizikových populací
- Pokyny týkající se přechodu z léčby rivaroxabanem nebo na léčbu rivaroxabanem
- Nutnost užívání dávek 15 mg a 20 mg s jídlem
- Postup v případě předávkování
- Použití koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti musí být poučeni o následujícím:
 - Příznaky a projevy krvácení a kdy je nutno vyhledat lékařskou pomoc.
 - Význam dodržování správného režimu léčby
 - Nutnost užívat 15 mg a 20 mg s jídlem
 - Nutnost trvale nosit u sebe Kartu pacienta, která je součástí každého balení
 - Nutnost informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Svarya, pokud mají podstoupit jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní výkon.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž přiloží do každého balení léku Kartu pacienta, jejíž znění je uvedeno v příloze III.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 10 mg rivaroxabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glycerolmakrogol-hydroxystearát. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Filmy dispergovatelné v ústech

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

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

Výrobek by měl být skladován v původním obalu

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Přípravku Svarya 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Svariya 15 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 15 mg rivaroxabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glycerolmakrogol-hydroxystearát. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Filmy dispergovatelné v ústech

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtete 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

Výrobek by měl být skladován v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Přípravku Svarya 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Svariya 20 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 20 mg rivaroxabanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glycerolmakrogol-hydroxystearát. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Filmy dispergovatelné v ústech

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

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

Výrobek by měl být skladován v původním obalu

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Přípravku Svariya 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Oloupejte zde

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Svariya 15 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Oloupejte zde

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Svariya 20 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Oloupejte zde

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

KARTA PACIENTA

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg film dispergovatelný v ústech]

Karta pacienta

Shilpa (logo)

Přípravek Svariya 10 mg (zaškrtněte políčko s předepsanou dávkou)

Přípravek Svariya 15 mg (zaškrtněte políčko s předepsanou dávkou)

Přípravek Svariya 20 mg (zaškrtněte políčko s předepsanou dávkou)

♦ Tuto kartu mějte stále u sebe

♦ Předložte tuto kartu každému lékaři nebo zubnímu lékaři ještě před ošetřením.

Užívám antikoagulační léčbu přípravkem Přípravek Svariya (rivaroxaban)

Jméno:

Adresa:

Datum narození:

Tělesná hmotnost:

Další léky / onemocnění:

V naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo lékaře:

Razítko lékaře:

Rovněž informuj:

Jméno:

Telefonní číslo:

Příbuzenský vztah:

Informace pro ošetřujícího lékaře:

♦ Hodnoty INR se nemají používat, protože nejsou spolehlivým měřítkem antikoagulační aktivity přípravku Svariya.

Co musím vědět o přípravku Svariya?

♦ Přípravek Svariya ředí krev, což zabraňuje vzniku nebezpečných krevních sraženin.

♦ Přípravek Svariya musíte užívat přesně podle pokynů svého lékaře. Aby byla zajištěna optimální ochrana před krevními sraženinami, **nikdy nevynechávejte dávku.**

♦ Přípravek Svariya nesmíte přestat užívat bez předchozí konzultace s lékařem, protože se může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin.

♦ Než začnete užívat Přípravek Svariya informujte svého lékaře o dalších lécích, které v současné době užíváte, které jste dříve užíval(a), nebo které se chystáte užívat.

♦ Před každým chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem informujte lékaře, že užíváte přípravek Svariya.

Kdy mám žádat svého lékaře o radu?

Jetliže užíváte přípravek snižující srážlivost krve, jako je přípravek Svariya, je důležité abyste si byl(a) vědom(a) jeho možných nežádoucích účinků. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení. Bez porady s lékařem nezačínajte užívat přípravek Svariya, pokud víte, že Vám hrozí riziko krvácení. Ihned informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známky nebo příznaky krvácení, jako například:

- ◆ bolest
- ◆ otoky nebo nepříjemný pocit
- ◆ bolest hlavy, závrať nebo slabost
- ◆ neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, rány, u kterých dlouho trvá, než přestanou krváčet
- ◆ menstruační nebo vaginální krvácení silnější než obvykle
- ◆ krev v moči, která může být růžová nebo hnědě zbarvená, červená nebo černá stolice
- ◆ vykašlávání krve nebo zvracení krve nebo zvratky, které vypadají jako kávová sedlina

Jak se Přípravek Svarya užívá?

- ◆ Aby byla zajištěna optimální ochrana, přípravek Svarya
 - 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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech rivaroxaban

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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jim 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Svariya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Přípravek Svariya užívat
3. Jak se přípravek Svariya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Svariya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Přípravek Svariya a k čemu se používá

Přípravek Svariya 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 dlních končetin a/nebo plic.

Přípravek Svariya 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 přípravek Svariya užívat

Neužívejte Svariya

- pokud jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud silně krvácíte
- pokud máte onemocnění nebo poškození některého orgánu v těle, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělaná operace mozku nebo očí)
- pokud užíváte léky, které brání srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo

heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby (léky zabraňující srážení krve) nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadičku) k udržení jeho průchodnosti.

- pokud máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- pokud jste těhotná nebo kojíte

Neužívejte Přípravek Svariya a informujte svého lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Přípravek Svariya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při užívání přípravku Svariya je zapotřebí:

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, k čemuž může dojít například v následujících situacích:
 - středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léčiva, které působí ve Vašem těle
 - pokud 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 „Jiné léky a Svariya“)
 - poruchy krvácení
 - velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
 - onemocnění žaludku nebo střev, která mohou vést ke krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, např. v důsledku gastroezofageální refluxní choroby (onemocnění, při kterém žaludeční kyselina stoupá do jícnu) nebo nádory v žaludku, střevech, pohlavních orgánech nebo močových cestách
 - problémy s cévami v očním pozadí (retinopatie)
 - plicní onemocnění, při kterém dochází k rozšíření průdušek a jejich naplnění hnisem (bronchiektázie), nebo předchozí výskyt krvácení z plic
- pokud máte náhradu srdeční chlopně.
- pokud víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (porucha imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), informujte o tom svého lékaře, který rozhodne, zda je nutné změnit léčbu.
- pokud lékař zjistí, že máte nestabilní krevní tlak, nebo je plánována jiná léčba či chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než začnete užívat přípravek Svariya. Lékař rozhodne, zda budete léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda budete pečlivěji sledován(a).

Pokud musíte jít na operaci:

- Je velmi důležitá, abyste užíval(a) přípravek Svariya před a po operaci přesně v časech, které vám stanovil lékař.
- Pokud při operaci bude použit katétr nebo injekce do páteřního kanálu (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo zmírnění bolesti):
 - je velmi důležité užívat Přípravek Svariya přesně v časech, které vám stanovil lékař
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud po skončení anestézie pocítíte necitlivost nebo slabost v nohou nebo problémy s vyprazdňováním střev nebo močového měchýře, protože je třeba okamžitá léčba.

Děti a dospívající

Přípravek Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech **se nedoporučuje osobám do 18 let.**

O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Svarya

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.

- Pokud užíváte
 - některé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), pokud se nepoužívají pouze na kůži
 - ketokonazol v tabletách (používá se k léčbě Cushingova syndromu – když tělo produkuje nadměrné množství kortizolu)
 - některé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, erythromycin)
 - některá antivirotika k léčbě infekce HIV / AIDS (např. ritonavir)
 - jiné přípravky na snížení srážlivosti krve (např. enoxaparin, klopidoogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
 - protizánětlivé léky a přípravky k léčbě bolesti (např. naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
 - dronedaron, lék k léčbě abnormálního srdečního rytmu
 - některé přípravky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře před zahájením užívání přípravku Svarya, protože účinek přípravku Svarya může být zvýšen. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že máte zvýšené riziko vzniku žaludečních nebo střevních vředů, může u Vás rovněž použít preventivní léčbu vředů.

- Pokud užíváte
 - některé přípravky k léčbě epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
 - rifampicin, antibiotikum

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře před užitím přípravku Svarya, protože účinek přípravku Svarya může být snížen. Lékař rozhodne, zda byste měli být léčeni přípravkem Přípravek Svarya a zda byste měli být podrobeni pečlivěji sledován(a).

Těhotenství a kojení

Neužívejte Svarya, pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, používejte během užívání Přípravek Svarya spolehlivou antikoncepci. Pokud otěhotníte během léčby tímto léčivým přípravkem, informujte o tom neprodleně svého lékaře, který rozhodne o dalším postupu léčby.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů

Přípravek Svarya může způsobit závrat (častý nežádoucí účinek) nebo mdlobu (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Svarya obsahuje glycerolmakrogol-hydroxystearát a sodík

Glycerolmakrogol-hydroxystearát může způsobit podráždění žaludku a průjem.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom filmu dispergovatelném v ústech, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Svariya užívá

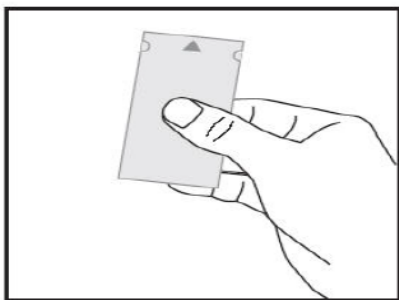
Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Svariya 10 mg filmy dispergovatelné v ústech jsou určeny k perorálnímu podání (podání ústy) a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla a také s vodou nebo bez vody. Nechte film rozpadnout v ústech, než jej spolknete se slinami.

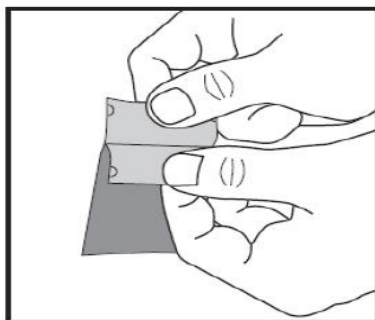
Pokyny pro zacházení s přípravkem Svariya

Důležité: S filmem dispergovatelným v ústech nemanipulujte mokřýma rukama.

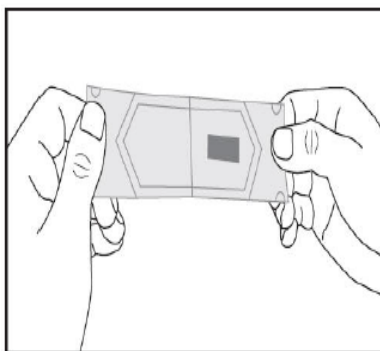
- a) Vezměte sáček, najděte šipku na jedné z kratších stran a držte sáček touto stranou nahoru.



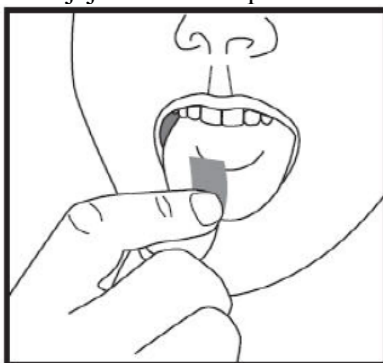
- b) Opatrně oddělte obě části sáčku v místě šipky. Nyní můžete každou část držet mezi palcem a ukazováčkem, přičemž každou část držíte jednou rukou.



- c) Opatrně roztrhněte obě části sáčku v opačných směrech, až se oddělí. Film dispergovatelný v ústech je nyní viditelný a je umístěn na jedné z oddělených částí sáčku.



- d) Vyjměte film dispergovatelný v ústech suchými prsty z sáčku a vložte jej do úst přímo na jazyk. Rychle se rozpustí, takže jej lze snadno spolknout.



Film dispergovatelný v ústech Film dispergovatelný v ústech má být umístěn v ústech, na jazyku. Před umístěním filmu dispergovatelného v ústech na jazyk mají být ústa prázdná a prsty suché. Po otevření má být film dispergovatelný v ústech okamžitě užit.

Jaké množství užít

- K prevenci tvorby krevních sraženin v žilách po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu
Doporučená dávka je jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svariya 10 mg jednou denně.
- K léčbě krevních sraženin v žilách nohou a krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opětovného vzniku krevních sraženin

Po alespoň 6 měsících léčby krevních sraženin je doporučená dávka dva filmy 10mg film dispergovatelný v ústech jednou denně, nebo jeden 20mg film dispergovatelný v ústech jednou denně. Váš lékař vám předepsal přípravek Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech jednou denně.

Přípravek Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Kdy užívat Svariya

Film dispergovatelný v ústech Film dispergovatelný v ústech užívejte každý den, dokud vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Snažte se užívat film dispergovatelný v ústech každý den ve stejnou dobu, abyste na to nezapomněl(a). Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

K prevenci tvorby krevních sraženin v žilách po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu:

První film dispergovatelný v ústech ústech užijte 6–10 hodin po operaci.

Pokud jste podstoupil(a) rozsáhlou operaci kyčle, budete obvykle užívat film dispergovatelný v ústech

Film dispergovatelný v ústech po dobu 5 týdnů.

Pokud jste podstoupil(a) rozsáhlou operaci kolene, budete obvykle užívat film dispergovatelný v ústech po dobu 2 týdnů.

Pokud užijete více přípravku Svariya, než byste měl(a) užít

Pokud jste užil(a) příliš mnoho přípravku Svariya film dispergovatelný v ústech, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Užívání příliš velkého množství přípravku Svariya zvyšuje riziko krvácení.

Pokud zapomenete užít přípravek Svariya

Pokud jste vynechali(a) dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Následující den užijte další film dispergovatelný v ústech a poté pokračujte v užívání jednoho filmu dispergovatelného v ústech denně jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutý film dispergovatelný v ústech.

Pokud přestanete užívat přípravek Svariya

Nepřestávejte užívat přípravek Svariya bez předchozí konzultace s lékařem, protože přípravek Svariya zabraňuje rozvoji závažného onemocnění.

Máte-li další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i přípravek Svariya způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás objeví 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, epileptické záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažný naléhavou zdravotní situaci. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc!)
- dlouhé nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudi nebo angina pectoris

Lékař Vás možná bude chtít pečlivěji sledovat, nebo změnit léčbu.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- rozšiřující se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo léze sliznic, např. v ústech nebo očích (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémové onemocnění (DRESS syndrom).

Frekvence těchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 z 10 000 osob).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním; kopřivka a potíže s dýcháním; náhlý pokles krevního tlaku.

Frekvence závažných alergických reakcí je velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; může postihnout až 1 z 10 000 osob) a méně časté (angioedém a alergický edém; může postihnout až 1 ze 100 osob).

Celkový seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- snížení počtu červených krvinek, které může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém nebo pohlavním ústrojí (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení z bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělní dutiny (hematom, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo pod kůží

- krvácení po operaci
- výtok krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede);
- horečka
- bolest břicha, porucha trávení, pocit na zvracení nebo zvracení, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být zahrnovat pocit závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolest hlavy, závrat'
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních enzymů

Méně časté (může postihnout až 1 z 100 osob)

- krvácení do mozku nebo do lebeční dutiny (viz výše „známky krvácení“)
- krvácení do kloubu způsobující bolest a otok
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, které pomáhají srážet krev)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetřeních provedených lékařem)
- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- pocit, kdy se celkově necítit dobře;
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (může postihnout až 1 z 1 000 osob)

- krvácení do svalu
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- žloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v třísle jako komplikace srdečního zákroku, při kterém je katétr zaveden do tepny na noze (pseudoaneuryzma)

Velmi vzácné (může postihnout až 1 z 10 000 osob)

- hromadění eozinofilů, což je druh bílých krvinek zvaných granulocyty, které způsobují zánět plic (eozinofilní pneumonie)

Není známo (četnost nelze odhadnout z dostupných údajů)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, které vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)
- zvýšený tlak ve svalech nohou nebo paží po krvácení, který vede k bolesti, otoku, změně citlivosti, necitlivosti nebo paralýze (kompartimentový syndrom po krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Svariya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek má být uchováván v původním obalu. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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 Svariya obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxaban.
- Dalšími složkami jsou
- mikrokrytalická celulóza, hypromelóza, povidon K30, glycerolmakrogol-hydroxystearát, natrium-lauryl-sulfát, sukralóza, maltodextrin, červený oxid železitý, aroma máty peprné, triethyl-citrát, glycerol

Jak přípravek Svariya vypadá a obsah balení

Přípravek Svariya 10 mg film dispergovatelný v ústech je světle červený obdélníkový tenký film, které se rozpouštějí v ústech.

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen ve čtyřvrstevném laminátovém obalu (tj. papír/PET/Al/PE sáček).

Velikost balení

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

Výrobce

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Přípravek Svarya 15 mg film dispergovatelný v ústech

Přípravek Svarya 20 mg film dispergovatelný v ústech

rivaroxaban

- **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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jim 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Svariya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Svariya užívat
3. Jak se přípravek Svariya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Přípravek Svariya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Přípravek Svariya a k čemu se používá

Přípravek Svariya obsahuje léčivou látku rivaroxaban.

Přípravek Svariya se používá u dospělých k:

- Zabránění vzniku krevních sraženin v mozku (mozková mrtvice) a dalších cévách v těle, pokud máte nepravidelný srdeční rytmus zvaný nevalvulární fibrilace síní.
- léčbě krevních sraženin v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) a v cévách plic (plicní embolie) a k prevenci opětovného vzniku krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Přípravek Svariya se používá u dětí a dospívajících mladších 18 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo více k:

- léčbě krevních sraženin a prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nebo cévách plic po počáteční léčbě injekčními léky používanými k léčbě krevních sraženin trvající nejméně 5 dní.

Přípravku Svariya patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antitrombotika. Účinkuje tak, že blokuje faktor srážení krve (faktor Xa) čímž snižuje sklon k tvorbě krevních sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Svariya užívat

Neužívejte Svariya

- pokud jste alergický(á) na rivaroxaban nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud silně krvácíte
- pokud máte onemocnění nebo postižení některého orgánu v těle, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávno prodělaná operace mozku nebo očí)
- pokud užíváte léky, které brání srážení krve (například warfarin, dabigatran, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby (léky zabraňující srážení krve) nebo pokud dostáváte heparin přes žilní nebo tepenný katetr (hadíčku) k udržení jeho průchodnosti. pokud máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- pokud jste těhotná nebo kojíte

Neužívejte Přípravku Svariya a informujte svého lékaře, máte některou z výše uvedených komplikací

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Přípravku Svariya se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při užívání přípravku Svariya je zapotřebí:

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, k čemuž může dojít například v následujících situacích:

- těžkou poruchu funkce ledvin u dospělých a středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin u dětí a dospívajících, protože funkce ledvin může ovlivnit množství léčiva, které působí ve vašem těle
- pokud 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 „Jiné léky a Svariya“)
- poruchy krvácení
- velmi vysoký krevní tlak, neupravený léčbou
- onemocnění žaludku nebo střev, která mohou vést ke krvácení, např. zánět střev nebo žaludku nebo zánět jícnu, např. v důsledku gastroezofageální refluxní choroby (onemocnění, při kterém žaludeční kyselina stoupá do jícnu) nebo nádory v žaludku, střevech, pohlavních orgánech nebo močových cestách
- problémy s cévami v očním pozadí(retinopatie)
- plicní onemocnění, při kterém dochází k rozšíření průdušek a jejich naplnění hnisem (bronchiektázie), nebo předchází výskyt krvácení z plic
- pokud máte náhradu srdeční chlopně
- pokud víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (porucha imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), informujte o tom svého lékaře, který rozhodne, zda je nutné změnit léčbu.
- pokud lékař zjistí, že máte nestabilní krevní tlak nebo je plánována jiná léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než začnete užívat přípravek Svariya. Lékař rozhodne, zda budete léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda budete pečlivěji sledován(a)..

Pokud musíte jít na operaci:

- je velmi důležitá, abyste užíval(a) přípravek Svariya užíval(a) před a po operaci přesně v časech, které vám stanovil lékař.
- Pokud při operaci bude použit katétr nebo injekce do páteřního kanálu (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo zmírnění bolesti):
 - je velmi důležité, abyste Přípravek Svariya užili před a po injekci nebo odstranění katétru přesně v časech, které vám stanovil lékař
 - okamžitě informujte svého lékaře, pokud po skončení anestézie pocítíte necitlivost nebo slabost v nohou nebo problémy s vyprazdňováním střev nebo močového měchýře, protože je třeba okamžitá léčba

Děti a dospívající

Přípravku Svariya film dispergovatelný v ústech se **nedoporučuje podávat dětem s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.**

O použití přípravku Svariya u dětí a dospívajících v indikacích pro dospělé není k dispozici dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Svariya

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..

- Pokud užíváte
 - některé léky přípravky k léčbě plísňových infekcí(např. flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol), pokud se nepoužívají pouze na kůži

- ketokonazol v tabletách (používá se k léčbě Cushingova syndromu – když tělo produkuje nadměrné množství kortizolu)
- některé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, erythromycin)
- některá antivirotika k léčbě infekce HIV / AIDS (např. ritonavir)
- jiné přípravky na snížení srážlivosti krve (např. enoxaparin, klopidoogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako je warfarin a acenokumarol)
- protizánětlivé léky a přípravky k léčbě bolesti (např. naproxen nebo kyselina acetylsalicylová)
- dronedaron, lék k léčbě abnormálního srdečního rytmu
- některé přípravky k léčbě deprese (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI))

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře před zahájením užívání přípravku Svarya, protože účinek přípravku Svarya může být zvýšen. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) tímto léčivým přípravkem a zda máte být pečlivě sledován(a).

Pokud se Váš lékař domnívá, že máte zvýšené riziko vzniku žaludečních nebo střevních vředů, může u Vás rovněž použít preventivní léčbu vředů

- Pokud užíváte
 - některé přípravky k léčbě epilepsie (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
 - rifampicin, antibiotikum

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte o tom svého lékaře před užitím přípravku Svarya, protože účinek přípravku Svarya může být snížen. Lékař rozhodne, zda byste měli být léčení přípravkem Přípravku Svarya a zda byste měli být podrobeni pečlivěji sledován(a).

Těhotenství a kojení

Neužívejte Svarya, pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, používejte během užívání Přípravku Svarya spolehlivou antikoncepci. Pokud otěhotníte během léčby tímto léčivým přípravkem, informujte o tom neprodleně svého lékaře, který rozhodne o dalším postupu léčby.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů

Přípravku Svarya může způsobit závrat (častý nežádoucí účinek) nebo mdloby (méně častý nežádoucí účinek) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud zaznamenáte tyto příznaky, nesmíte řídit vozidla, jezdit na kole, používat nástroje nebo obsluhovat stroje..

Přípravku Svarya obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát a sodík

Glycerolmakrogol-hydroxystearát může způsobit podráždění žaludku a průjem. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom filmu dispergovatelném v ústech, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Svarya užívá

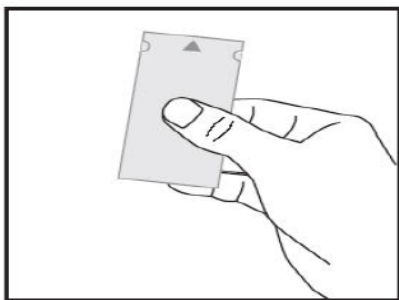
Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Svarya 15 mg a 20 mg filmy dispergovatelní v ústech jsou určeny k perorálnímu podání (podání ústy) a musí se užívat s jídlem, s vodou nebo bez vody. Nechte film rozpadnout v ústech, než jej spolknete se slinami.

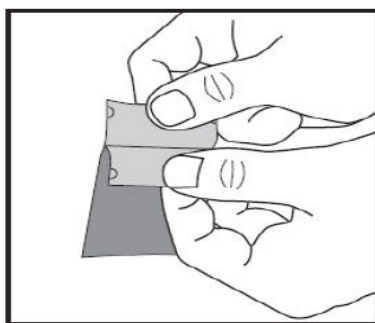
Pokyny pro zacházení s přípravkem Přípravku Svarya

Důležité: S filmem dispergovatelným v ústech nemanipulujte mokřýma rukama.

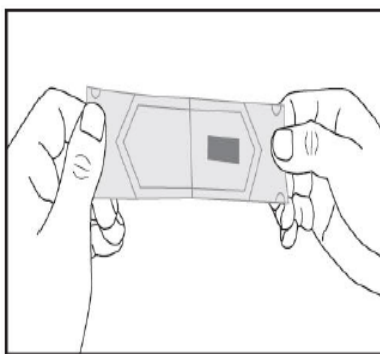
- a) Vezměte sáček, najděte šipku na jedné z kratších stran a držte sáček touto stranou nahoru.



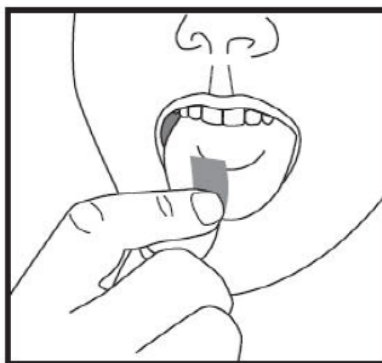
- b) Opatrně oddělte obě části sáčku v místě šipky. Nyní můžete každou část držet mezi palcem a ukazováčkem, přičemž každou část držíte jednou rukou.



- c) Opatrně roztrhněte obě části sáčku v opačných směrech, až se oddělí. Film dispergovatelný v ústech je nyní viditelný a je umístěn na jedné z oddělených částí sáčku.



- d) Vyjměte film dispergovatelný v ústech suchými prsty z sáčku a vložte jej do úst přímo na jazyk. Rychle se rozpustí, takže jej lze snadno spolknout.



Film dispergovatelný v ústech Film dispergovatelný v ústech se vkládá do úst, na jazyk. Před vložením filmu dispergovatelného v ústech na jazyk mají být ústa prázdná a prsty suché. Po otevření sáčku má být film dispergovatelný v ústech okamžitě užit.

Jaké množství užít

Dospělí

- K prevenci krevních sraženin v mozku (mozková mrtvice) a jiných cévách v těle
Doporučená dávka je jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 20 mg jednou denně.
Pokud máte poruchu funkce ledvin, může být dávka snížena na jednu film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 15 mg jednou denně.
- Pokud potřebujete zákrok k léčbě ucpaných cév v srdci (tzv. perkutánní koronární intervence – PCI s vložením stentu), existují omezené důkazy pro snížení dávky na jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 15 mg jednou denně (nebo na jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 10 mg jednou denně v případě, že vaše ledviny nefungují správně) kromě antiagregačního léku, jako je klopido-rel.
- K léčbě krevních sraženin v žilách nohou a krevních sraženin v cévách plic a k prevenci opětovného vzniku krevních sraženin
Doporučená dávka je jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. K léčbě po 3 týdnech je doporučená dávka jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 20 mg jednou denně.
Po alespoň 6 měsících léčby krevních sraženin může lékař rozhodnout o pokračování léčby buď jednou denně 10 mg filmem dispergovatelným v ústech, nebo jednou denně 20 mg filmem dispergovatelným v ústech.
Pokud máte poruchu funkce ledvin a užíváte jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 20 mg jednou denně, může se Váš lékař rozhodnout snížit dávku pro léčbu po 3 týdnech na jeden film dispergovatelný v ústech přípravku Svarya 15 mg jednou denně, pokud je riziko krvácení větší než riziko vzniku další krevní sraženiny.

Děti a dospívající

Dávka přípravku Svarya závisí na tělesné hmotnosti a bude vypočítána lékařem.

- Doporučená dávka pro děti a dospívající s **tělesnou hmotností mezi 30 kg a méně než 50 kg** je jedna film dispergovatelný v ústech přípravku **Svarya 15 mg** jednou denně.
- Doporučená dávka pro děti a dospívající s **tělesnou hmotností 50 kg nebo více** je jeden **film sieprgovatelný v ústech přípravku Svarya 20 mg** jednou denně.

Každou dávku přípravku Svarya užíjte s nápojem (např. vodou nebo džusem) během jídla.

Orodisperzibilní filmy užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu. Zvažte nastavení budíku, který vám připomene, že je čas na dávku.

Pro rodiče nebo pečovatele: sledujte dítě, abyste se ujistil(a), že dítě užilo celou dávku.

Vzhledem k tomu, že dávka přípravku Svariya se odvíjí od tělesné hmotnosti, je důležité dodržovat plánované návštěvy u lékaře, protože dávka může být nutné upravit v závislosti na změnách tělesné hmotnosti.

Nikdy neupravujte dávku přípravku Svariya sami. Lékař dávku upraví, pokud to bude nutné.

Folii dispergovatelnou v ústech nerozdělujte, abyste podal(a) pouze část dávky. Pokud je zapotřebí nižší dávka, použijte alternativní formu léčivého přípravku rivaroxabanu (granule pro perorální suspenzi).

Pokud dávku vyplivnete nebo zvracíte

- méně než 30 minut po užití přípravku Svariya, užijte novou dávku.
- více než 30 minut po užití přípravku Svariya, novou dávku neužívejte. V takovém případě užijte další dávku přípravku Svariya v obvyklém čase.

Pokud po užití přípravku Svariya opakovaně vyzvracíte dávku nebo zvracíte, kontaktujte lékaře.

Kdy užívat přípravek Svariya

Užívejte filmy dispergovatelné v ústech každý den, dokud vám lékař neřekne, abyste přestal(a).

Snažte se užívat film dispergovatelný v ústech každý den ve stejnou dobu, abyste na to nezapomněl(a).

Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

K prevenci krevních sraženin v mozku (mozková mrtvice) a jiných cévách v těle:

Pokud je nutné obnovit normální srdeční rytmus pomocí procedury zvané kardioverze, užívejte přípravek Svariya v časech, které vám určí lékař.

Pokud zapomenete užít přípravek Svariya

Dospělí, děti a dospívající:

Pokud užíváte jeden 20mg film dispergovatelný v ústech nebo jeden 15mg film dispergovatelný v ústech jednou denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Neužívejte více než jeden film dispergovatelný v ústech za den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další film dispergovatelný v ústech užijte následující den a poté pokračujte v užívání jednoho filmu dispergovatelného v ústech jednou denně.

Dospělí:

Pokud užíváte jeden 15mg film dispergovatelný v ústech dvakrát denně a vynechal(a) jste dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Neužívejte více než dva 15mg filmy dispergovatelné v ústech za jeden den. Pokud zapomenete užít dávku, můžete užít dva 15mg filmy dispergovatelné v ústech současně, abyste dosáhl(a) celkové dávky dvou filmů dispergovatelných v ústech (30 mg) za jeden den. Následující den byste měl(a) pokračovat v užívání jednoho 15mg filmu dispergovatelného v ústech dvakrát denně.

Pokud užijete více přípravku Svariya, než byste měl(a) užít

Pokud jste užil(a) příliš mnoho přípravku Svariya film dispergovatelný v ústech, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Užívání příliš velkého množství přípravku Svariya zvyšuje riziko krvácení.

Pokud přestanete užívat Svariya

Nepřestávejte užívat Přípravek Svariya bez předchozí konzultace s lékařem, protože Přípravek Svariya léčí a předchází závažným onemocněním.

Máte-li další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin, může i přípravek Svarya způsobit krvácení, které může být potenciálně životu nebezpečné. Nadměrné krvácení může vést k náhlému poklesu krevního tlaku (šok). V některých případech nemusí být krvácení zřejmé.

Ihned informujte lékaře, jestliže se u Vás objeví 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, epileptické záchvaty, sníženou úroveň vědomí a ztuhlost krku. Jedná se o závažný naléhavou zdravotní situaci. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc!)
- dlouhé nebo rozsáhlé krvácení
- výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolesti hlavy, otok z neznámých příčin, dušnost, bolesti na hrudi nebo angina pectoris

Lékař Vás možná bude chtít pečlivěji sledovat, nebo změnit léčbu.

- **Známky závažných kožních reakcí**

- rozšiřující se intenzivní kožní vyrážka, puchýře nebo léze sliznic, např. v ústech nebo očích (Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza).
- léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémové onemocnění (DRESS syndrom).

Frekvencetěchto nežádoucích účinků je velmi vzácná (až 1 z 10 000 osob).

- **Známky závažných alergických reakcí**

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním; kopřivka a potíže s dýcháním; náhlý pokles krevního tlaku.

Frekvencezávažných alergických reakcí je velmi vzácné (anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku; může postihnout až 1 z 10 000 osob) a méně časté (angioedém a alergický edém; může postihnout až 1 ze 100 osob).

Celkový seznam možných nežádoucích účinků

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- snížení počtu červených krvinek, které může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost
- krvácení v žaludku nebo střevech, krvácení v močovém nebo pohlavním ústrojí (včetně výskytu krve v moči a silného menstruačního krvácení), krvácení z nosu, krvácení z dásní
- krvácení do oka (včetně krvácení z bělma)
- krvácení do tkáně nebo tělní dutiny (hematom, modřiny)
- vykašlávání krve
- krvácení z kůže nebo pod kůží
- krvácení po operaci
- výtok krve nebo tekutiny z operační rány
- otoky končetin
- bolest končetin
- porucha funkce ledvin (může se zjistit z testů, které lékař provede);
- horečka
- bolest břicha, porucha trávení, pocit na zvracení nebo zvracení, zácpa, průjem
- nízký krevní tlak (příznaky mohou být zahrnovat pocit závratě nebo mdloby při vstávání)
- pokles celkové síly a energie (slabost, únava), bolest hlavy, závrať
- vyrážka, svědění kůže
- krevní testy mohou ukázat zvýšení některých jaterních enzymů

Méně časté (může postihnout až 1 z 100 osob)

- krvácení do mozku nebo do lebeční dutiny (viz výše, „známky krvácení“)
- krvácení do kloubu způsobující bolest a otok
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, které pomáhají srážet krev)
- alergické reakce, včetně alergických kožních reakcí
- porucha funkce jater (může být zjištěna při vyšetřeních provedených lékařem)
- krevní testy mohou ukázat zvýšení bilirubinu, některých enzymů slinivky břišní nebo jaterních enzymů nebo počtu krevních destiček
- mdloby
- pocit, kdy se celkově necítit dobře;
- zrychlený srdeční tep
- pocit sucha v ústech
- kopřivka

Vzácné (může postihnout až 1 z 1 000 osob)

- krvácení do svalů
- cholestáza (snížený tok žluči), hepatitida včetně hepatocelulárního poškození (zánět jater včetně poškození jater)
- žloutnutí kůže a očí (žloutenka)
- lokalizovaný otok
- výron krve (hematom) v třísle jako komplikace srdečního zákroku, při kterém je katétr zaveden do tepny na noze (pseudoaneuryzma)

Velmi vzácné (může postihnout až 1 z 10 000 osob)

- hromadění eozinofilů, což je druh bílých krvinek zvaných granulocyty, které způsobují zánět plic (eozinofilní pneumonie)

Není známo (četnost nelze odhadnout z dostupných údajů)

- selhání ledvin po těžkém krvácení
- krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, které vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefroopatie související s antikoagulancii)
- zvýšený tlak ve svalech nohou nebo paží po krvácení, který vede k bolesti, otoku, změně citlivosti, necitlivosti nebo paralýze (kompartimentový syndrom po krvácení)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Obecně byly nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Přípravku Svarya podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých a byly převážně mírné až středně těžké.

Nežádoucí účinky, které byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- horečka
- krvácení z nosu
- zvracení

Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 osob)

- zrychlený srdeční tep
- krevní testy mohou ukázat zvýšenou hladinu bilirubinu (žlučového pigmentu)
- trombocytopenie (nízký počet krevních destiček, které pomáhají srážet krev)
- silné menstruační krvácení

Méně časté (může postihnout až 1 z 100 osob)

- 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 nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak přípravek Svariya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek má být uchováván v původním obalu Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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 Svariya obsahuje

- Léčivou látkou je rivaroxaban.
- Dalšími složkami jsou
- mikrokrytická celulóza, hypromelóza, povidon K30, glycerolmakrogol-hydroxystearát, natrium-lauryl-sulfát, sukralóza, maltodextrin, červený oxid železitý, aroma máty peprné, triethylcitrát, glycerol.

Jak přípravek Svariya vypadá a obsah balení

Přípravek Svariya 15 mg a 20 mg filmy dispergovatelné v ústech jsou světle červené obdélníkové tenké filmy, který se rozpouští v ústech.

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen ve čtyřvrstevném laminátovém obalu (tj. papír/PET/Al/PE sáček).

Velikost balení

10 filmů dispergovatelných v ústech

30 filmů dispergovatelných v ústech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,
číslo 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Španělsko

Výrobce

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

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