

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENKIA 15 mg potahované tablety

ENKIA 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg rivaroxabanu

Jedna tableta obsahuje 20 mg rivaroxabanu

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza

Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje 27,84 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 37,12 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

ENKIA 15 mg potahované tablety jsou světle hnědé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 6 mm s vyraženým označením "E" na jedné straně a hladké na druhé straně.

ENKIA 20 mg potahované tablety jsou tmavě červené, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 7 mm, na obou stranách hladké.

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 tranzitorní ischemická ataka.

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

Pediatrická populace

ENKIA 15 mg potahované tablety

Léčba žilní tromboembolie (TEN) a prevence recidivy TEN u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s hmotností od 30 kg do 50 kg po nejméně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

ENKIA 20 mg potahované tablety

Léčba žilní tromboembolie (TEN) a prevence recidivy TEN u dětí a dospívajících ve věku do 18 let a s hmotností nad 50 kg po nejméně 5 dnech úvodní 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.

V léčbě přípravkem ENKIA se má pokračovat dlouhodobě za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie převáží nad rizikem krvácení (viz bod 4.4).

Při vynechání dávky má pacient užít přípravek ENKIA okamžitě a následující den pokračovat v doporučeném dávkování jednou denně. Dávka nemá být zdvojnásobena během téhož dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba hluboké žilní trombózy, léčba PE a prevence opakované hluboké žilní trombózy a PE u dospělých

Doporučená dávka pro počáteční léčbu akutní hluboké žilní trombózy nebo PE je 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a následně 20 mg jednou denně pro pokračující léčbu a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a PE.

U pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo PE vyvolanou závažnými přechodnými rizikovými faktory (např. nedávným závažným chirurgickým zákrokem nebo úrazem) je třeba zvážit krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce). Delší trvání léčby má být zváženo u pacientů s vyvolanou hlubokou žilní trombózou nebo PE, která nesouvisí s hlavními přechodnými rizikovými faktory, s nevyvolanou hlubokou žilní trombózou nebo PE nebo s recidivující hlubokou žilní trombózou nebo PE v anamnéze.

Pokud je indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a PE (po ukončení nejméně 6 měsíců trvající léčby hluboké žilní trombózy nebo PE), je doporučená dávka 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivy HŽT nebo PE považováno za vysoké, např. u pacientů s komplikovanými komorbiditami, nebo u nichž došlo k recidivě HŽT nebo PE při prodloužené prevenci rivaroxabanem 10 mg jednou denně, má být zvážena dávka přípravku ENKIA 20 mg jednou denně.

Délka léčby a výběr dávky by měly být individualizovány po pečlivém posouzení přínosu léčby ve srovnání s rizikem krvácení (viz bod 4.4).

	Časové období	Dávkovací schéma	Celková denní dávka
Léčba a prevence recidivující HŽT a PE	Den 1–21	15 mg dvakrát denně	30 mg
	Od 22. dne	20 mg jednou denně	20 mg
Prevence recidivující HŽT a PE	Po ukončení nejméně šestiměsíční léčby HŽT 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), má pacient užít přípravek ENKIA okamžitě, aby byl zajištěn příjem 30 mg přípravku ENKIA denně. V takovém případě lze užít dvě 15 mg tablety najednou. Následující den má pacient pokračovat v pravidelném užívání 15 mg dvakrát denně podle doporučení.

Pokud dojde k vynechání dávky během fáze léčby jednou denně, má pacient užít přípravek ENKIA okamžitě a následující den pokračovat v pravidelném užívání jednou denně podle doporučení. Dávka nemá být zdvojnásobena během téhož dne, aby se nahradila vynechaná dávka.

Léčba HŽT a prevence její recidivy u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ENKIA u dětí a dospívajících mladších 18 let má být zahájena po nejméně 5 dnech úvodní 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 dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- Tělesná hmotnost 50 kg a více: doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.
- U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg viz příslušné lékové formy.

Je třeba sledovat hmotnost dítěte a pravidelně kontrolovat dávku. Tím se zajistí udržení terapeutické dávky. Úpravy dávky mají být prováděny pouze na základě změn tělesné hmotnosti.

Léčba má u dětí a dospívajících pokračovat nejméně 3 měsíce. V případě klinické potřeby lze léčbu prodloužit až na 12 měsíců. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly snížení dávky po 6 měsících léčby. Poměr přínosu a rizika pokračování v léčbě po 3 měsících má být posuzován individuálně s ohledem na riziko recidivy trombózy oproti potenciálnímu riziku krvácení.

Pokud dojde k vynechání dávky, má být vynechaná dávka užita okamžitě, jakmile si vzpomenete. Pokud to není možné, pacient má dávku vynechat a pokračovat v další dávce podle instrukcí. Pacient nemá užít dvě dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod z antagonistů vitamínu K (VKA) na ENKIA

- prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: Léčba VKA by měla být ukončena a léčba přípravkem ENKIA by měla být zahájena, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $\leq 3,0$
- léčba HŽT, PE a prevence recidivy u dospělých a léčba TEN a prevence recidivy u dětských pacientů: Léčba VKA by měla být ukončena a léčba přípravkem ENKIA by měla být zahájena, jakmile je INR $\leq 2,5$.

Při převádění pacientů z VKA na přípravek ENKIA budou hodnoty INR po podání přípravku ENKIA falešně zvýšené. Hodnota INR není platná pro měření antikoagulační aktivity přípravku ENKIA, a proto by neměla být používána (viz bod 4.5)

Přechod z ENKIA na antagonisty vitamínu K (VKA)

Při přechodu z přípravku ENKIA na VKA existuje možnost nedostatečné antikoagulace.

Při každém přechodu na alternativní antikoagulans je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci. Je třeba poznamenat, že přípravek ENKIA může přispívat ke zvýšenému INR.

U pacientů přecházejících z přípravku ENKIA na VKA mají být VKA podávány souběžně, dokud není INR $\geq 2,0$.

Během prvních dvou dnů období konverze má být použito standardní počáteční dávkování VKA, po kterém má následovat dávkování VKA podle vyšetření INR. V době, kdy pacienti užívají přípravek ENKIA i VKA, INR nemá být testováno dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou přípravku ENKIA. Po vysazení přípravku ENKIA lze spolehlivě provést vyšetření INR nejméně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrická populace

Děti, které přecházejí z přípravku ENKIA na VKA, musí pokračovat v podávání přípravku ENKIA ještě 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech souběžného podávání je třeba před další plánovanou dávkou přípravku ENKIA zjistit INR. V souběžném podávání přípravku ENKIA a VKA se doporučuje pokračovat, dokud není INR $\geq 2,0$. Po ukončení podávání přípravku ENKIA lze 24 hodin po poslední dávce spolehlivě provést vyšetření INR (viz výše a bod 4.5).

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek ENKIA

U dospělých a pediatrických pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu přípravkem ENKIA v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního přípravku (např. nízkomolekulární

hepariny) nebo v době vysazení kontinuálně podávaného parenterálního přípravku (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin).

Převod z přípravku ENKIA na parenterálně podávaná antikoagulantia

Přerušete podávání přípravku ENKIA a první dávku parenterálního antikoagulantia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku ENKIA.

Speciální populace

Ledvinová nedostatečnost

Dospělí:

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

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

- 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 hluboké žilní trombózy, léčbu PE a prevenci recidivující HŽT a PE: mají být pacienti léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Poté, když je doporučená dávka 20 mg jednou denně, má být zváženo snížení dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně, pokud u pacienta vyhodnocené riziko krvácení převažuje nad rizikem recidivy HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg vychází z PK modelování a nebylo v tomto klinickém prostředí studováno (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Pokud je doporučená dávka 10 mg jednou denně, není nutná žádná úprava dávky oproti doporučené dávce.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

- děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1,73 m²): na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrických pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2)
- děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m²): přípravek ENKIA se nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.4).

Jaterní nedostatečnost

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

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

Starší populace

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Tělesná hmotnost

Dávky pro dospělé bez úprav (viz bod 5.2)

U dětských pacientů se dávka určuje na základě tělesné hmotnosti.

Pohlaví

Dávky bez úprav (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující kardioverzi

U pacientů, kteří mohou vyžadovat kardioverzi, lze léčbu přípravkem ENKIA zahájit nebo v ní pokračovat.

Při kardioverzi řízené transesofageálním echokardiogramem (TEE) u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni antikoagulancii, by měla být léčba přípravkem ENKIA 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 požádat o potvrzení, že pacient užil přípravek ENKIA podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je třeba vzít v úvahu zavedená doporučená opatření pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) se zavedením stentu.

Existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku ENKIA jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu 30–49 ml/min]) navíc k inhibitoru P2Y12, po dobu maximálně 12 měsíců u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří vyžadují perorální antikoagulaci a podstupují PCI se zavedením stentu (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ENKIA 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 TEN a prevence recidivy TEN.

Způsob podání

Dospělí

Přípravek ENKIA je pro perorální podání.

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

Rozdrcení tablet

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

Po podání rozdrcených potahovaných tablet ENKIA 15 mg nebo 20 mg by mělo po dávce ihned následovat jídlo.

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

ENKIA 15 mg potahované tablety

Děti a dospívající s hmotností 30 kg až 50 kg

Přípravek ENKIA je určen k perorálnímu podání.

Pacientovi je třeba doporučit, aby tabletu zapil tekutinou. Má být užita s jídlem (viz bod 5.2). Tablety se mají užívat s odstupem přibližně 24 hodin.

ENKIA 20 mg potahované tablety

Děti a dospívající s hmotností vyšší než 50 kg

Přípravek ENKIA je určen k perorálnímu podání.

Pacientovi je třeba doporučit, aby tabletu zapil tekutinou. Má být užita s jídlem (viz bod 5.2). Tablety se mají užívat s odstupem přibližně 24 hodin.

V případě, že pacient dávku okamžitě vyplivne nebo vyzvrací do 30 minut po podání dávky, je třeba podat novou dávku. Pokud však pacient zvrací po uplynutí více než 30 minut po podání dávky, nemá být dávka podána znovu a další dávka má být podána podle plánu.

Tableta se nesmí dělit ve snaze poskytnout část dávky.

Drcení tablet

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, viz příslušné lékové formy.

Pokud nejsou bezprostředně k dispozici jiné vhodné lékové formy, lze při předepsání dávek 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu tyto dávky zajistit rozdrcením 15 mg nebo 20 mg tablety a jejím smícháním s vodou nebo jablečným pyré bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcená tableta může být podána nazogastrickou nebo žaludeční výživovou sondou (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní klinicky významné krvácení.

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

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

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

U dětí s trombózou mozkových žil a splavů, které mají infekci CNS, jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1). Riziko krvácení je třeba pečlivě vyhodnotit před zahájením léčby rivaroxabanem a v jejím průběhu.

Ledvinová nedostatečnost

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

Přípravek ENKIA má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu (viz bod 4.5).

Přípravek ENKIA se nedoporučuje u dětí a dospívajících se středně těžkou nebo těžkou 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 ENKIA se nedoporučuje u pacientů současně léčených systémově podávanými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteáz (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp, a proto mohou klinicky významně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu (v průměru 2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení.

U dětí, které dostávají souběžnou systémovou léčbu silnými inhibitory CYP 3A4 i P-gp, nejsou k dispozici žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

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

Jiné rizikové faktory krvácení

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

- vrozené nebo získané krvácivé poruchy
- léčbou nekorigovaná těžká arteriální hypertenze

- jiné gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé střevní onemocnění, esofagitida, gastritida a gastroesofageální refluxní choroba)
- cévní retinopatie
- bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze

Pacienti s rakovinou

U pacientů s maligním onemocněním může být současně vyšší riziko krvácení a trombózy. U pacientů s aktivním nádorovým onemocněním je třeba zvážit individuální přínos antitrombotické léčby oproti riziku krvácení v závislosti na lokalizaci nádoru, antineoplastické léčbě a stadiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu byly spojeny se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

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

Pacienti s chlopenními náhradami

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupí PCI se zavedením stentu

K dispozici jsou klinické údaje z intervenční studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit bezpečnost u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu. Údaje o účinnosti u této populace jsou omezené (viz body 4.2 a 5.1). U těchto pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody/transitorní ischemické ataky (TIA) nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

Spinální / epidurální anestezie nebo punkce

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

přínos a riziko u pacientů na antikoagulační terapii i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprofylaxe. S použitím 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu v těchto situacích nejsou žádné klinické zkušenosti.

Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo spinální punkci se bere v úvahu farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katetru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační účinek rivaroxabanu nízký. Nicméně přesný čas k dosažení dostatečně nízkého antikoagulačního účinku u každého pacienta není znám a měl by být zvažován s ohledem na naléhavost diagnostického postupu.

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

Pokud dojde k traumatické punkci, má být podání rivaroxabanu odloženo o 24 hodin.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru u dětí při léčbě rivaroxabanem. V takových případech přerušte podávání rivaroxabanu a zvažte podání krátkodobě působícího parenterálního antikoagulantu.

Doporučení pro dávkování před a po invazivních procedurách a chirurgickém výkonu

Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek ENKIA 15 mg/ ENKIA 20 mg vysazen minimálně 24 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem.

Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku.

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

Starší populace

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

Kožní reakce

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

Informace o pomocných látkách

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rozsah interakcí u dětské populace není znám. Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění 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 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7 resp. 1,6násobnému nárůstu jeho střední hodnoty C_{max} , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku ENKIA nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp (viz bod 4.4).

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

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

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

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

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

Antikoagulační přípravky

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

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

NSAID/inhibitory agregace trombocytů

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Warfarin

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

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

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

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

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

Jiné současně podávané léky

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

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost rivaroxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení

a důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, je přípravek ENKIA kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby rivaroxabanem zabránit otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence žilního tromboembolismu (TEN) u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	6 097	10 mg	39 dnů
Prevence žilního tromboembolismu (TEN) u hospitalizovaných nechirurgických pacientů	3 997	10 mg	39 dnů
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT), plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy	6 790	1.–21. den: 30 mg 22. den a dále: 20 mg Po minimálně 6 měsících: 10 mg nebo 20 mg	21 měsíců
Léčba TEN a prevence recidivy TEN u donošených novorozenců a dětí ve věku méně než 18 let po zahájení standardní antikoagulační léčby	329	Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti s cílem dosáhnout podobné expozice, jaká byla pozorována u dospělých s HŽT léčených 20 mg rivaroxabanu jednou denně	12 měsíců

Indikace	Počet pacientů*	Celková denní dávka	Maximální délka léčby
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní	7 750	20 mg	41 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po AKS	10 225	5 mg nebo 10 mg, podávaných společně s ASA nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel či tiklopidin	31 měsíců
Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/PAD	18 244	5 mg podávaných společně s ASA nebo 10 mg v monoterapii	47 měsíců
	3 256**	5 mg podávaných společně s ASA	42 měsíců

* Pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku rivaroxabanu

** Ze studie VOYAGER PAD

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

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

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

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

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

*** Při sběru nežádoucích příhod byl použit selektivní přístup.

Ze studie VOYAGER PAD

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

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

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Gingivální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolest, dyspepsie, nauzea, zácpa ^A , průjem, zvracení ^A	Sucho v ústech			
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšení transamináz	Porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi ^A , zvýšení GGT ^A	Žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení), cholestáza, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození)		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Pruritus (včetně vzácných případů generalizovaného pruritu), vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení	Kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Bolest v končetinách ^A	Hemartróza	Krvácení do svalů		Kompartment syndrom sekundárně po krvácení
Poruchy ledvin a močových cest				
Urogenitální krvácení (včetně hematurie a menorhagie ^B), porucha funkce ledvin (včetně zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi)				Renální selhání/akutní renální selhání vzniklé sekundárně po krvácení natolik silném, aby způsobilo hypoperfúzi. Nefropatie související s antikoagulancii

Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Horečka ^A , periferní edém, pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti)	Pocit indispozice (včetně malátnosti)	Lokalizovaný edém ^A		
Vyšetření				
	Zvýšení hladiny LDH ^A , lipázy ^A , amylázy ^A			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány), kontuze, sekrece z ran ^A		Cévní pseudo-aneurysma ^C		

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

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

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

*Ve vybraných studiích fáze III byl aplikován předem specifikovaný selektivní přístup ke sběru nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků se nezvýšil a po analýze těchto studií nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

Pediatrická populace

Léčba TEN a prevence recidivy TEN

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou otevřených aktivních kontrolovaných studií fáze II a jedné fáze III u dětských pacientů ve věku od narození do méně než 18 let.

Zjištění o bezpečnosti byla mezi rivaroxabanem a komparátorem obecně podobná v různých dětských věkových skupinách. Celkově byl bezpečnostní profil u 412 dětí a dospívajících léčených rivaroxabanem podobný profilu pozorovanému u dospělé populace a konzistentní napříč věkovými podskupinami, i když hodnocení je omezeno malým počtem pacientů.

U dětských pacientů byly ve srovnání s dospělými častěji hlášeny bolesti hlavy (velmi časté, 16,7 %), horečka (velmi častá, 11,7 %), epistaxe (velmi častá, 11,2 %), zvracení (velmi časté, 10,7 %), tachykardie (častá, 1,5 %), zvýšení bilirubinu (časté, 1,5 %) a zvýšení konjugovaného bilirubinu (méně časté, 0,7 %). V souladu s dospělou populací byla menoragie pozorována u 6,6 % (častá) adolescentek po menarche. Trombocytopenie pozorovaná v postmarketingových pozorováních u dospělé populace byla v pediatrických klinických studiích častá (4,6 %). 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny vzácné případy předávkování dávkou až 1 960 mg. V případě předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda nedojde ke krvácivým komplikacím nebo jiným nežádoucím účinkům (viz bod „Léčba krvácení“). U dětí jsou k dispozici jen omezené údaje.

Z důvodu omezené absorpce se očekává efekt stropu bez dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice v případě supratherapeutické dávky 50 mg rivaroxabanu nebo dávek vyšších u dospělých, o supratherapeutických dávkách u dětí nejsou však k dispozici žádné údaje.

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

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

Léčba krvácení

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

U lidí byla zjištěna inhibice faktoru Xa přímo úměrná dávce. Protrombinový čas (PT) je rivaroxabanem ovlivňován úměrně dávce, a pokud je pro test použit Neoplastin, objevuje se vysoká korelace s plazmatickými koncentracemi (hodnota R je 0,98). Jiné reagenty by mohly přinést jiné výsledky. Hodnotu PT je nutno odečíst v sekundách, protože INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je kalibrován a validován pouze pro kumariny a nelze jej používat pro jiná antikoagulantia.

U pacientů užívajících rivaroxaban k léčbě hluboké žilní trombózy a PE a prevenci recidivy se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 2–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u rivaroxabanu v dávce 15 mg dvakrát denně pohybovalo v rozmezí od 17 do 32 s a u rivaroxabanu v dávce 20 mg jednou denně v rozmezí od 15 do 30 s. V době poklesu (trough) (8–16 h po užití tablety) se 5/95 percentilů pro 15 mg dvakrát denně pohybovalo od 14 do 24 s a pro 20 mg jednou denně (18–30 h po užití tablety) od 13 do 20 s.

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří dostávali rivaroxaban k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, se 5/95 percentilů pro PT (neoplastin) 1–4 hodiny po užití tablety (tj. v době maximálního účinku) u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí od 14 do 40 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně v rozmezí od 10 do 50 s. V době poklesu (trough) (16–36 hodin po užití tablety) se 5/95 percentilů u pacientů léčených dávkou 20 mg jednou denně pohybovalo v rozmezí od 12 do 26 s a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčených dávkou 15 mg jednou denně od 12 do 26 s.

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamického účinku rivaroxabanu u zdravých dospělých osob (n=22) byl hodnocen účinek jednotlivé dávky (50 IU/kg) u dvou rozdílných typů PCC, 3-faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4-faktorového PCC (II, VII, IX a X). 3-faktorový PCC redukoval průměrnou hodnotu PT času (protrombinového času) při použití Neoplastinu přibližně

o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání s přibližně 3,5 sekundami pozorovanými u 4-faktorového PCC. Naproti tomu, 3-faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4-faktorový PCC (viz bod 4.9).

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

Pediatrická populace

PT (neoplastinové činidlo), aPTT a test anti-Xa (s kalibrovaným kvantitativním testem) vykazují u dětí těsnou 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 rutinní sledování koagulačních parametrů. Pokud je to však klinicky indikováno, lze koncentrace rivaroxabanu měřit kalibrovanými kvantitativními testy anti-Factor Xa v $\mu\text{g/l}$ (rozsahy pozorovaných plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí viz tabulka 13 v bodě 5.2). Při použití anti-Xa testu ke kvantifikaci plazmatických koncentrací rivaroxabanu u dětí je třeba vzít v úvahu 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 embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

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

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

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

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

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti z fáze III studie ROCKET AF

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

Tabulka 5: Bezpečnostní výsledky fáze III projektu ROCKET AF

Populace studie	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^{a)}		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Četnost příhod (100 pacientroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Četnost příhod (100 pacientroků)	Poměr rizik (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) 0,44

Populace studie	Pacienti s nevalvulární fibrilací síní ^{a)}		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně (15 mg jednou denně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin) Četnost příhod (100 pacientoroků)	Warfarin titrovaný na cílovou hodnotu INR 2,5 (terapeutické rozmezí 2,0 až 3,0). Četnost příhod (100 pacientoroků)	Poměr rizik (95 % CI) p-hodnota
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
Krvácení do kritického orgánu*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniální krvácení*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Pokles hemoglobinu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfuze 2 nebo více jednotek erytrocytů nebo plné krve*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Méně závažné klinicky významné krvácivé příhody	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Úmrtí z jakékoli příčiny	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

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

*Nominálně významné

Navíc ke studii fáze III ROCKET AF byla provedena prospektivní, jednoramenná, poregistrační, 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 2,0 ve studii XANTUS ve srovnání s průměrným skóre CHADS2 3,5 a HAS-BLED 2,8 ve studii ROCKET AF. Závažné krvácení se vyskytlo u 2,1 pacienta na 100 patientských roků. Smrtelné krvácení bylo hlášeno u 0,2 na 100 patientských roků a intrakraniální krvácení u 0,4 na 100 patientských roků. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie jiného než CNS původu byla zaznamenána v 0,8 případech na 100 patientských roků.

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

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban u více než 162 000 pacientů ze čtyř zemí předepsán k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Četnost příhod ischemické cévní mozkové příhody byla 0,70 (95 % CI 0,44–1,13) na 100 pacientoroků. Krvácení, které vedlo k hospitalizaci, se vyskytovalo s četností příhod na 100 pacientoroků 0,43 (95 %

CI 0,31–0,59) pro intrakraniální krvácení, 1,04 (95 % CI 0,65–1,66) pro gastrointestinální krvácení, 0,41 (95 % CI 0,31–0,53) pro urogenitální krvácení a 0,40 (95 % CI 0,25–0,65) pro ostatní krvácení.

Pacienti podstupující kardioverzi

U 1504 pacientů (naivních, tzn. bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty, a předléčených) s nevalvulární fibrilací síní plánovaných ke kardioverzi byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, explorativní studie se zaslepeným hodnocením koncového bodu (X-VERT) s cílem porovnat rivaroxaban s VKA s upravenou dávkou (randomizováno 2:1) pro prevenci 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, tranzitorní ischemické ataky, systémová embolie nesouvisející s CNS, infarkt myokardu (IM) a kardiovaskulární úmrtí) se vyskytl u 5 (0,5 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 978) a 5 (1,0 %) pacientů ve skupině s VKA (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15–1,73; modifikovaná ITT populace). Hlavní bezpečnostní cíl (závažné krvácení) se vyskytl u 6 (0,6 %), resp. 4 (0,8 %) pacientů ve skupině s rivaroxabanem (n = 988) a 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 rámci kardioverze.

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupí PCI se zavedením stentu.

Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie (PIONEER AF-PCI) byla provedena u 2 124 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu pro primární aterosklerotické onemocnění, s cílem porovnat bezpečnost dvou režimů rivaroxabanu a jednoho režimu VKA. Pacienti byli náhodně přiděleni v poměru 1:1:1 na celkovou 12měsíční terapii. 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 protidestičková léčba, tj. klopidogrel 75 mg [nebo alternativní inhibitor P2Y12] plus nízká dávka kyseliny acetylsalicylové [ASA]) po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala léčba rivaroxabanem 15 mg (nebo 10 mg u osob s clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) jednou denně navíc s nízkou dávkou ASA. Skupina 3 dostávala VKA s upravenou dávkou plus DAPT po dobu 1, 6 nebo 12 měsíců, po níž následovala VKA s upravenou dávkou plus nízká dávka ASA.

Primární bezpečnostní koncový ukazatel, klinicky významné krvácivé příhody, se vyskytl 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, resp. HR 0,63; 95 % CI 0,50–0,80; p<0,001). Sekundární koncový ukazatel (složený ukazatel kardiovaskulárních příhod CV úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) 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 se zavedením stentu.

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

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

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

Ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) bylo studováno 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 studováno 3 449 pacientů s akutní HŽT za účelem léčby hluboké žilní trombózy a prevence recidivující HŽT a PE (pacienti, u nichž se vyskytla symptomatická PE, byli z této

studie vyloučení). Délka léčby byla 3, 6 nebo 12 měsíců v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího.

Při úvodní 3týdenní léčbě akutní HŽT bylo podáváno 15 mg rivaroxabanu dvakrát denně. Poté následovalo podávání 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein PE bylo studováno 4 832 pacientů s akutní PE za účelem léčby PE a prevence recidivující HŽT 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.

Poté následovalo podávání 20 mg rivaroxabanu jednou denně.

Ve studii Einstein DVT i Einstein PE se srovnávací léčebný režim skládal z enoxaparinu podávaného po dobu nejméně 5 dnů v kombinaci s léčbou antagonisty vitamínu K, dokud PT/INR nebyl v terapeutickém rozmezí ($\geq 2,0$). V léčbě se pokračovalo antagonistou vitamínu K v dávce upravené tak, aby se hodnoty PT/INR udržely v terapeutickém rozmezí od 2,0 do 3,0.

Ve studii Einstein Extension bylo 1 197 pacientů s HŽT nebo PE studováno z hlediska prevence recidivy HŽT a PE. Délka léčby byla dalších 6 nebo 12 měsíců u pacientů, kteří ukončili 6 až 12 měsíců léčby žilního tromboembolismu, v závislosti na klinickém posouzení zkoušejícího. Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně byl porovnáván s placebem.

Einstein DVT, PE a Extension používaly stejné předem definované primární a sekundární výsledky účinnosti.

Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující TEN definovaná jako složený výsledek recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE. Sekundární výsledek účinnosti byl definován jako složený výsledek recidivující HŽT, nefatální PE a úmrtí ze všech příčin.

Ve studii Einstein Choice bylo 3 396 pacientů s potvrzenou symptomatickou HŽT a/nebo PE, kteří dokončili 6–12 měsíců antikoagulační léčby, studováno z hlediska prevence fatální PE nebo nefatální symptomatické recidivující HŽT nebo PE. Ze studie byli vyloučeni pacienti s indikací k pokračování antikoagulační léčby v terapeutické dávce. Délka léčby byla až 12 měsíců v závislosti na individuálním datu randomizace (medián: 351 dní). Rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně a rivaroxaban v dávce 10 mg jednou denně byly porovnávány s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg jednou denně.

Primárním výsledkem účinnosti byla symptomatická recidivující TEN definovaná jako složená recidivující HŽT nebo fatální či nefatální PE.

Ve studii Einstein DVT (viz tabulka 6) se rivaroxaban ukázal jako non-inferiorní vůči enoxaparinu/VKA pro primární výsledek účinnosti ($p < 0,0001$ (test non-inferiority); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test superiority)). Předem specifikovaný čistý klinický přínos (primární výsledek účinnosti plus závažné krvácivé příhody) byl zaznamenán s HR 0,67 ((95 % CI: 0,47 – 0,95), nominální hodnota $p = 0,027$) ve prospěch rivaroxabanu. Hodnoty INR byly v terapeutickém rozmezí v průměru v 60,3 % případů při průměrné délce léčby 189 dní a v 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % případů ve skupinách s plánovanou délkou léčby 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparinu/VKA nebyl zjištěn jasný vztah mezi úrovní průměrného středního TTR (čas v cílovém rozmezí INR 2,0 – 3,0) ve stejně velkých tertilech a výskytem recidivující TEN ($P = 0,932$ pro interakci). V rámci nejvyššího tertilu podle centra byl HR u rivaroxabanu oproti warfarinu 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

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

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

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

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

^{b)}Enoxaparin po dobu nejméně 5 dnů se současným a poté následným podáváním antagonistů vitamínu K

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

Ve studii Einstein PE (viz tabulka 7) prokázal rivaroxaban non-inferioritu proti enoxaparinu/antagonistům vitamínu K v primárním parametru účinnosti ($p = 0,0026$ (test non-inferiority); poměr rizik: 1,123 (0,749–1,684)). Předem definovaný čistý klinický přínos (primární parametr účinnosti plus závažná krvácivá příhoda) byl hlášen s poměrem rizik 0,849 ((95% CI: 0,633–1,139), s nominální hodnotou $p = 0,275$). Hodnoty INR byly uvnitř terapeutického rozmezí s průměrem 63 % pro průměrnou dobu léčby 215 dní a 57 %, 62 % a 65 % doby pro skupiny s plánovanou léčbou 3, 6 a 12 měsíců. Ve skupině enoxaparin/VKA nebyl jasný vztah mezi hladinou TTR v centru (doba v cílovém INR rozmezí 2,0–3,0) ve stejně velkých tertilech a incidencí recidivujícího žilního tromboembolismu ($P=0,082$ pro interakci). V centrech v nejvyšším tertilu bylo HR rivaroxaban versus warfarin 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

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

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

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

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

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

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

Byla provedena předdefinovaná poolovaná analýza výsledků studií Einstein HŽT a PE (viz tabulka 8).

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

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

Populace studie	8 281 pacientů s akutní symptomatickou HŽT nebo PE	
Dávkování a doba léčby	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 nebo 12 měsíců N=4 131
Fatální plicní embolie/úmrť, kde plicní embolie nemůže být vyloučena	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácení	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácivé příhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (non-inferiorita k předdefinovanému poměru rizik 1,75); poměr rizik: 0,886 (0,661–1,186)

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

Ve studii Einstein Extension (viz tabulka 9) byl rivaroxaban lepší než placebo v primárních a sekundárních parametrech účinnosti. U primárního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody) byl nevýznamný numericky vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem. Sekundární bezpečnostní ukazatel (závažné nebo klinicky významné méně závažné krvácivé příhody) prokázal vyšší výskyt u pacientů léčených rivaroxabanem 20 mg jednou denně ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze III Einstein Extension

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

^{a)} Rivaroxaban 20 mg jednou denně

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

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

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

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

Populace studie	Pokračování v prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu u 3 396 pacientů		
Dávkování	Rivaroxaban 20 mg jednou denně N=1 107	Rivaroxaban 10 mg jednou denně N=1 127	Kyselina acetylsalicylová 100 mg jednou denně N=1 131
nebo závažné krvácení (čistý klinický přínos)			

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

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

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

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

Kromě studií fáze III programu EINSTEIN byla provedena prospektivní, neintervenční, otevřená kohortová studie (XALIA) s centrálním vyhodnocováním sledovaných ukazatelů zahrnujících recidivující žilní tromboembolismus, závažné krvácení a úmrtí. Bylo zařazeno 5 142 pacientů s akutní hlubokou žilní trombózou za účelem posoudit dlouhodobou bezpečnost rivaroxabanu v porovnání se standardní antikoagulační terapií v klinické praxi. Výskyt závažného krvácení, recidivujícího žilního tromboembolismu a úmrtí ze všech příčin byly v rivaroxabanové větvi 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %.

Ve vstupních charakteristikách pacientů byly rozdíly včetně věku, výskytu nádorových onemocnění a ledvinové nedostatečnosti. Přestože byla pro úpravu získaných základních rozdílů použita předem stanovená analýza stratifikovaná dle propensity skóre, mohli reziduální zavádějící faktory tyto výsledky ovlivnit. Upravené poměry rizik srovnávající rivaroxaban a standardní léčbu pro závažné krvácení, recidivující žilní tromboembolismus a mortalitu ze všech příčin byly 0,77 (95% CI: 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI: 0,54–1,54) a 0,51 (95% CI: 0,24–1,07).

Tato pozorování z klinické praxe jsou v souladu s potvrzeným bezpečnostním profilem v této indikaci.

V poregistrační neintervenční studii byl rivaroxaban předepsán k léčbě nebo prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie u více než 40 000 pacientů bez nádorového onemocnění v anamnéze ze čtyř zemí. Míra výskytu symptomatických/klinicky zjevných TEN/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 na 100 pacientoroků. Krvácení vedoucí k hospitalizaci se vyskytovalo s četností příhod na 100 pacientoroků 0,31 (95% CI 0,23–0,42) pro intrakraniální krvácení, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) pro gastrointestinální krvácení, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) pro urogenitální krvácení a 0,41 (95% CI 0,31–0,54) pro ostatní krvácení.

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu a prevence recidivy žilního tromboembolismu u pediatrických pacientů

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

Studie EINSTEIN Junior byla randomizovaná, aktivním přípravkem kontrolovaná, otevřená multicentrická klinická studie fáze III s 500 pediatrickými pacienty (ve věku od narození do < 18 let)

s potvrzeným akutním TEN; 276 dětí bylo ve věku 12 až < 18 let, 101 dětí ve věku 6 až < 12 let, 69 dětí ve věku 2 roky až < 6 let a 54 dětí ve věku < 2 roky.

Indexová TEN byla klasifikována jako TEN související s centrálním žilním katétrem (CVC-TEN; 90/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 37/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem), trombóza mozkových žil a splavů (CVST; 74/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 43/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem) a všechny ostatní typy včetně HŽT a PE (non-CVC-TEN; 171/335 pacientů ve skupině s rivaroxabanem, 85/165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem). Nejčastější prezentací indexové trombózy byl u dětí ve věkové kategorii 12 až < 18 let non-CVC-TEN (211 dětí, 76,4 %), ve věkové kategorii 6 až < 12 let (48 dětí, 47,5 %) a 2 roky až < 6 let (35 dětí, 50,7 %) šlo o CVST a ve věkové kategorii < 2 roky pak CVC-TEN (37 dětí, 68,5 %). Ve skupině s rivaroxabanem se CVST nevyskytla u žádného dítěte ve věku < 6 měsíců. 22 pacientů s CVST mělo infekci CNS (13 pacientů ve skupině s rivaroxabanem a 9 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem).

U 438 dětí (87,6 %) byla TEN vyvolána přetrvávajícími, přechodnými nebo jak přetrvávajícími, tak přechodnými rizikovými faktory.

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

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

Recidivující TEN se ve skupině s rivaroxabanem vyskytl u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 5 ze 165 pacientů. Kompozit významného krvácení a klinicky významného méně závažného krvácení byl hlášen u 10 z 329 (3 %) pacientů léčených rivaroxabanem a u 3 ze 162 (1,9 %) pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Čistý klinický přínos (symptomatický recidivující TEN plus závažná krvácivá příhoda) byl ve skupině s rivaroxabanem hlášen u 4 z 335 pacientů a ve skupině se srovnávacím přípravkem u 7 ze 165 pacientů. Po zopakování zobrazovacího vyšetření byla zaznamenána normalizace trombotické nálože u 128 z 335 pacientů podstupujících léčbu rivaroxabanem a u 43 ze 165 pacientů ve skupině se srovnávacím přípravkem. Tato zjištění byla mezi věkovými skupinami zpravidla podobná. Jakékoliv krvácení související s léčbou bylo hlášeno u 119 (36,2 %) dětí ve skupině s rivaroxabanem a u 45 (27,8 %) dětí ve skupině se srovnávacím přípravkem.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti na konci hlavního léčebného období

Příhoda	Rivaroxaban N = 335*	Srovnávací přípravek N = 165*
Recidivující TEN (primární výsledek účinnosti)	4 (1,2 %, 95% CI 0,4 %–3,0 %)	5 (3,0 %, 95% CI 1,2 %–6,6 %)
Kompozit: Symptomatický recidivující TEN + asymptomatické zhoršení při opakování zobrazení	5	6

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

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

Tabulka 12: Výsledky bezpečnosti na konci hlavního léčebného období

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

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

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

Pacienti s vysoce rizikovým antifosfolipidovým syndromem s trojí pozitivitou

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující informace vycházejí z údajů zjištěných u dospělých.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Dětem byly podávány tablety nebo perorální suspenze rivaroxabanu během podávání výživy či konzumace jídla nebo krátce po nich a s typickou dávkou tekutin, aby se zajistilo podání odpovídající dávky. Stejně jako u dospělých se i u dětí rivaroxaban po perorálním podání ve formě tablet nebo granulí pro perorální suspenzi rychle absorboval. Mezi lékovou formou tablet a granulí pro perorální suspenzi nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani rozsahu absorpce. K dispozici nejsou žádné PK údaje po intravenózním podání dětem, takže absolutní biologická dostupnost rivaroxabanu u dětí není známa.

U zvyšujících se dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti) byl zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti, což naznačuje absorpční limit u vyšších dávek, a to i při užití s jídlem.

Tablety rivaroxabanu 15 mg nebo 20 mg se mají užívat s podáváním výživy nebo s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

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

Pediatrická populace

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

Biotransformace a eliminace

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

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

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

Pediatrická populace

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

Zvláštní skupiny

Pohlaví

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

Starší populace

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

Různé váhové kategorie

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

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

Rozdíly mezi etniky

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

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

Jaterní nedostatečnost

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

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností zvýšena ve srovnání se zdravými dobrovolníky 2,6x; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1x. Pacienti se středně závažnou jaterní nedostatečností byli na rivaroxaban citlivější a PK/PD vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh.

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

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

Ledvinová nedostatečnost

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

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

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

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

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

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

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

n.c. = nevypočteno (not calculated)

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

Farmakokinetické a farmakodynamické vztahy

Po podání různě velkých dávek (5–30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (PK/PD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika konečnými cílovými ukazateli PD (inhibice faktoru Xa, PT, aPTT, Heptest). Vztah mezi plazmatickou

koncentrací rivaroxabanu a aktivitou faktoru Xa byl nejlépe popsán pomocí modelu E_{max} . U PT byly údaje lépe vyjádřeny pomocí lineárního ohraničeného modelu. Hodnoty PT se významně lišily v závislosti na použitých reagentech. Při použití Neoplastinu byl výchozí PT asi 13 sekund a odchylka hodnot přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz PK/PD ve studiích fáze II a III byly v souladu s údaji získanými u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Hypromelóza 2910

Natrium-lauryl-sulfát

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2910

Oxid titaničitý E171

Makrogol 4000

Mastek

Červený oxid železitý E172

Žlutý oxid železitý E172 (pro 15 mg tablety)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozdrcené tablety

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré PVC/PVDC-hliníkové blistry v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Rozdrcení tablet

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ENKIA 15 mg potahované tablety: 16/281/21-C

ENKIA 20 mg potahované tablety: 16/282/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2024