

# EDUKAČNÍ MATERIÁL

Informace pro předepisování **rivaroxabanu**  
(generické léčivé přípravky o síle **10 mg, 15 mg a 20 mg**)

# OBSAH

Informace pro předepisování rivaroxabanu	3
Karta pacienta	3
Doporučení pro dávkování	4
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní	4
Pacienti s renální insuficiencí	4
Délka léčby	4
Vynechání dávky	4
Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantační stentu	4
Pacienti podstupující kardioverzi	4
Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých pacientů	5
Pacienti s renální insuficiencí	5
Délka léčby	5
Vynechání dávky	5
Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let a s tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby	6
Dávka	6
Pacienti s renální insuficiencí	6
Délka léčby	6
Vynechání dávky	6
Prevence žilního tromboembolismu u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	7
Délka léčby	7
Vynechání dávky	7
Perorální podání	8
Dávkování v perioperačním období	8
Spinální / epidurální anestezie nebo punkce	8
Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na rivaroxaban	9
Převod z rivaroxabanu na antagonisty vitamínu K (VKA)	10
Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na rivaroxaban	10
Převod z rivaroxabanu na parenterální antikoagulační přípravky	10
Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení	10
Pacienti s renální insuficiencí	11
Pacienti užívající současně jiné léčivé přípravky	11
Pacienti s jinými rizikovými faktory krvácení	11
Další kontraindikace	12
Předávkování	12
Měření koagulace	12
Přehled dávkování	13
Hlášení podezření na nežádoucí účinky	14
Poznámky	14

## INFORMACE PRO PŘEDEPISOVÁNÍ RIVAROXABANU

Informace pro předepisování rivaroxabanu poskytuje doporučení pro použití rivaroxabanu tak, aby se minimalizovalo riziko krvácení během léčby rivaroxabanem. Informace pro předepisování rivaroxabanu nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SmPC)\*. Přečtete si SmPC přípravku před jeho předepsáním.

\* Aktuálně platné SmPC a elektronickou verzi tohoto edukačního materiálu lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)

## KARTA PACIENTA

Každý pacient, kterému je předepsán rivaroxaban, obdrží informační kartu pro pacienta, která je součástí každého balení. Možné dopady antikoagulační léčby by měly být vysvětleny. Zejména je nutné vysvětlit pacientovi nebo opatrovníkovi důležitost dodržování režimu léčby, známky krvácení a kdy by měl vyhledat lékařskou pomoc.

Karta pacienta informuje ošetřujícího lékaře, včetně zubního lékaře, o pacientově antikoagulační léčbě a obsahuje kontakt pro případ naléhavé situace. Pacienti by měli být instruováni, aby nosili kartu pacienta neustále u sebe a prokázali se touto kartou u každého poskytovatele zdravotní péče.

## DOPORUČENÍ PRO DÁVKOVÁNÍ

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

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

Doporučená dávka pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je 20 mg jednou denně.

#### DÁVKOVACÍ SCHÉMA

##### Individuální délka léčby

20 mg rivaroxabanu 1× denně<sup>1</sup>

Užívat s jídlem.

<sup>1</sup> Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou nebo závažnou renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

### Pacienti s renální insuficiencí

Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí je 15 mg jednou denně. Rivaroxaban je u pacientů se závažnou insuficiencí (clearance kreatininu 15–29 ml/min) nutno používat s opatrností.

Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Rivaroxaban musí být používán s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5 příslušného SmPC).

### Délka léčby

Léčba by měla být dlouhodobá za předpokladu, že přínos prevence cévní mozkové příhody převáží riziko krvácení.

### Vynechání dávky

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

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

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg rivaroxabanu jednou denně (nebo 10 mg rivaroxabanu jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [clearance kreatininu 30–49 ml/min]) současně s inhibítorem P2Y<sub>12</sub> po dobu nejvýše 12 měsíců.

### Pacienti podstupující kardioverzi

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

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba rivaroxabanem zahájena nejméně 4 hodiny před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace.

Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů usilovat o potvrzení, že pacient užíval rivaroxaban, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

## Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých pacientů

Doporučená dávka rivaroxabanu pro úvodní léčbu je u dospělých pacientů 15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně jako udržovací léčba. Je-li indikována prodloužená prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. U pacientů, u nichž je riziko recidivující hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie pokládáno za vysoké, například u pacientů s komplikovanými komorbiditami nebo u těch, u nichž se rozvinula recidivující hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie v době prodloužené prevence užíváním 10 mg rivaroxabanu jednou denně, je třeba zvážit podávání 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Dávka 10 mg rivaroxabanu se nedoporučuje v úvodní 6měsíční léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

### DÁVKOVACÍ SCHÉMA

Zahájení léčby	Po 3 týdnech léčby	Po dokončení alespoň 6 měsíců léčby		
15 mg rivaroxabanu 2× denně <sup>2</sup>	20 mg rivaroxabanu 1× denně <sup>2</sup>	10 mg rivaroxabanu 1× denně <sup>2</sup>	nebo	20 mg rivaroxabanu 1× denně <sup>2</sup>
Tablety obsahující 10 mg rivaroxabanu: Užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle. Tablety obsahující 15 nebo 20 mg rivaroxabanu: Užívat s jídlem.		U pacientů, u nichž je riziko recidivující HŽT nebo PE pokládáno za vysoké (např. komplikované komorbidity nebo recidivující HŽT nebo PE v době prodloužené prevence) je třeba zvážit podávání 20 mg rivaroxabanu jednou denně.		

<sup>2</sup> Doporučení pro pacienty s HŽT/PE a renální insuficiencí je uvedeno níže.

### Pacienti s renální insuficiencí

Pacienti se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí léčení pro akutní HŽT, PE a prevenci recidivující HŽT a PE by měli být léčeni dávkou 15 mg dvakrát denně po dobu prvních 3 týdnů. Potom je doporučená dávka 20 mg jednou denně. Redukci dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, jestliže riziko krvácení převyšuje riziko výskytu recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo studováno v těchto klinických podmínkách. Rivaroxaban je u pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 15–29 ml/min) nutno používat s opatrností a podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Je-li doporučená dávka 10 mg jednou denně, není třeba žádná úprava doporučené dávky.

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

### Délka léčby

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

### Vynechání dávky

- » Vynechání dávky během fáze léčby, kdy je rivaroxaban podáván ve dvou denních dávkách (15 mg dvakrát denně první tři týdny): pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít přípravek co nejdříve, aby se zajistilo dávkování 30 mg denně, v tomto případě mohou být užity dvě 15 mg tablety najednou. Pacient by měl pokračovat s pravidelným užíváním dávky 15 mg dvakrát denně následující den.
- » Vynechání dávky během fáze léčby, kdy je přípravek podáván v jedné denní dávce (po 3 týdnech): pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient užít přípravek co nejdříve a pokračovat s užíváním jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být ve stejný den pro nahrazení vynechané dávky zdvojnásobena.

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

Léčba se má zahájit u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let až po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby.

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

### **Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg:**

doporučuje se dávka 15 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.

### **Tělesná hmotnost 50 kg nebo více:**

doporučuje se dávka 20 mg rivaroxabanu jednou denně. Jedná se o maximální denní dávku.

**U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg** je třeba použít vhodnou lékovou formu se stejnou léčivou látkou.

## **Pediatričtí pacienti s renální insuficiencí**

Děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): úprava dávky není nutná na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrické populace (viz bod 5.2 příslušného SmPC).

Děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): podávání se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4 příslušného SmPC).

## **Délka léčby**

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

## **Vynechání dávky**

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

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

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

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

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

### **Délka léčby**

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

- » U pacientů absolvujících velkou operaci kyčle se doporučuje užívání po dobu 5 týdnů.
- » U pacientů absolvujících velkou operaci kolena se doporučuje užívání po dobu 2 týdnů.

### **Vynechání dávky**

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

## PERORÁLNÍ PODÁNÍ

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

Tablety rivaroxabanu o síle 10 mg se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Tablety rivaroxabanu o síle 15 mg a 20 mg se musí užívat s jídlem. Současné užití těchto dávek přípravku s jídlem zvyšuje potřebnou absorpci léku a zajišťuje tak vysokou biologickou dostupnost.

### Dospělí

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta s obsahem rivaroxabanu těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré (v klinickém hodnocení byl použit i pomerančový džus) a poté podána perorálně. Ihned po podání rozdrcené tablety přípravku obsahujícího 15 mg nebo 20 mg by mělo následovat požití jídla.

Rozdrcená tableta obsahující rivaroxaban může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené tablety obsahující 15 mg nebo 20 mg rivaroxabanu by mělo následovat podání enterální výživy.

### Pediatrická populace

U dětí, které nejsou schopny polykat celé tablety je možné použít rivaroxaban ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Jsou-li předepsány tablety obsahující rivaroxaban 15 mg nebo 20 mg je možné podat uvedené dávky rozdrcením 15 mg nebo 20 mg tablet a jejich smísením s vodou nebo jablečným pyré, a to bezprostředně před použitím a perorálním podáním.

Rozdrcené tablety mohou být podány prostřednictvím nasogastrické nebo gastrické vyživovací sondy. Správné umístění sondy v žaludku by mělo být před podáním řádně zkontrolováno. Vyvarujte se podávání přípravku distálně od žaludku.

## DÁVKOVÁNÍ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

V případě, že je nutné podstoupit invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, by tablety o síle 10/15/20 mg rivaroxabanu měly být vysazeny minimálně 24 hodin před výkonem

V případě, že není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení vůči neodkladnosti zákroku.

Léčba rivaroxabanem by měla být znovu zahájena po invazivním výkonu nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to klinický stav umožní a pokud je dosaženo odpovídající hemostázy.

## SPINÁLNÍ / EPIDURÁLNÍ ANESTEZIE NEBO PUNKCE

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



Specifická doporučení pro jednotlivé indikace:

- » Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní
- » Léčba HŽT a PE a prevence recurence HŽT a PE u dospělých pacientů
- » Léčba VTE a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku do 18 let

S použitím tablet obsahujících 15 mg a 20 mg rivaroxabanu u dospělých pacientů nejsou v těchto situacích 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. Přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, však není znám.

Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností provedeno nejméně po době představující 2× poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých dospělých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu. Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru. Pokud dojde k traumatické punkci, podávání rivaroxabanu se odloží o 24 hodin.

Ve vztahu k době zavedení či vyjmutí neuroaxiálního katétru u dětí užívajících rivaroxaban nejsou k dispozici žádné údaje. V takových případech je třeba rivaroxaban vysadit a zvážit krátkodobě působící parenterální anti-koagulantium.

- » Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu

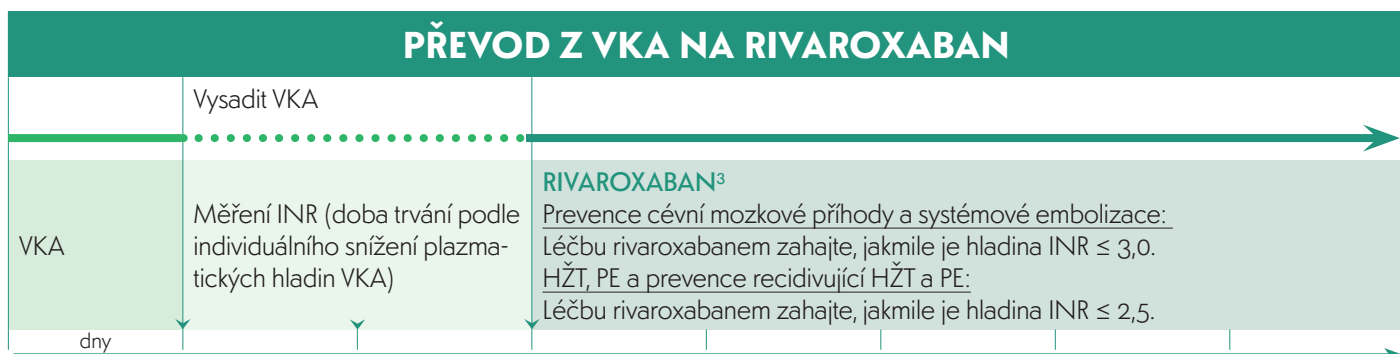
Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo spinální punkci se bere v úvahu farmakokinetický profil rivaroxabanu.

Zavedení nebo odstranění epidurálního katetru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační účinek rivaroxabanu nízký (viz bod 5.2 v SmPC pro rivaroxaban o síle 10 mg).

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

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

## PŘEVOD Z ANTAGONISTŮ VITAMINU K (VKA) NA RIVAROXABAN



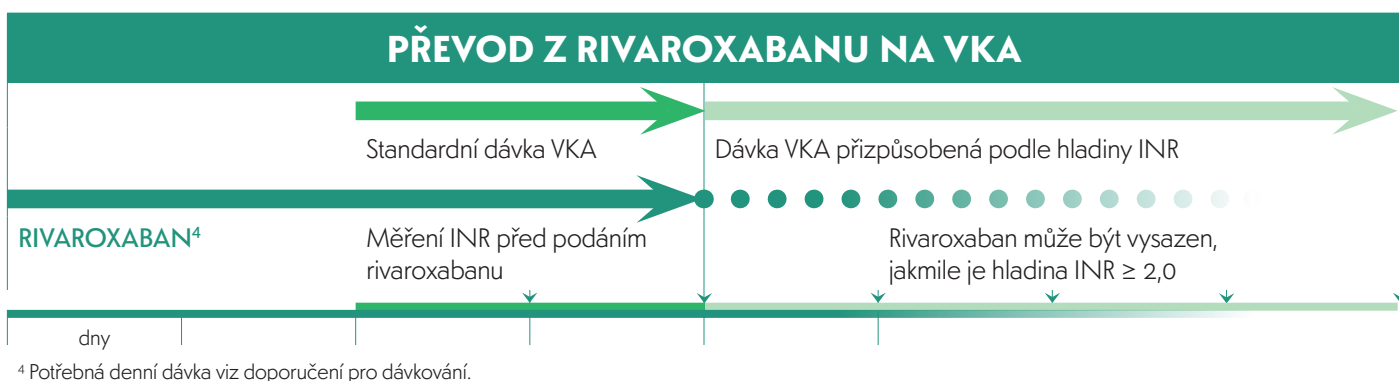
<sup>3</sup> Potřebná denní dávka viz doporučení pro dávkování.

U pacientů užívajících rivaroxaban pro **prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace** by měli být antagonisté vitamínu K vysazeni a léčba rivaroxabanem by měla být zahájena při hladině **INR ≤ 3,0**.

U pacientů léčených pro **hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a prevenci recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie** by měli být antagonisté vitamínu K vysazeni a léčba rivaroxabanem by měla být zahájena při hladině **INR ≤ 2,5**.

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na rivaroxaban, budou po užití rivaroxabanu hladiny INR falešně zvýšeny. **INR není pro měření antikoagulační aktivity rivaroxabanu validní**, a proto by neměl být k tomuto účelu používán. Léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní sledování koagulace.

## PŘEVOD Z RIVAROXABANU NA ANTAGONISTY VITAMÍNU K (VKA)



Během převodu léčby je nezbytné zajistit adekvátní antikoagulaci a minimalizovat riziko krvácení.

### Dospělí

Při převodu na VKA mají být rivaroxaban a VKA podávány současně, dokud není hladina INR  $\geq 2,0$ . Po dobu prvních dvou dnů převodu má být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním na základě testování INR.

**INR není pro měření antikoagulační aktivity rivaroxabanu validní.** Po dobu, kdy pacienti užívají jak rivaroxaban, tak antagonisty vitamínu K, nemá být prováděno měření INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale ještě před další dávkou rivaroxabanu. Jakmile je rivaroxaban vysazen, hodnoty INR odebrané nejméně 24 hodin po poslední dávce spolehlivě odrážejí dávkování VKA.

### Pediatrická populace

Je nutné, aby děti převáděné z rivaroxabanu na VKA pokračovaly v užívání rivaroxabanu ještě 48 hodin po první dávce VKA. Po 2 dnech současného podávání je třeba stanovit hodnotu INR před další plánovanou dávkou rivaroxabanu. Doporučuje se, aby současné podávání rivaroxabanu a VKA pokračovalo do doby, než INR dosáhne hodnoty  $\geq 2,0$ .

## PŘEVOD Z PARENTERÁLNÍCH ANTIKOAGULAČNÍCH PŘÍPRAVKŮ NA RIVAROXABAN

- » Pacienti, kterým je parenterální antikoagulační přípravek podáván s pevným dávkovacím schématem, například nízkomolekulární heparin (LMWH): ukončíte parenterální podání a začnete podávat rivaroxaban v rozmezí 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku.
- » Pacienti, kterým je parenterální přípravek, např. intravenózní nefrakcionovaný heparin, podáván kontinuálně: začnete podávat rivaroxaban v okamžiku vysazení.

## PŘEVOD Z RIVAROXABANU NA PARENTERÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ PŘÍPRAVKY

První dávka parenterálního antikoagulačního přípravku má být podána v době, kdy by měla být užita další dávka rivaroxabanu.

## POPULACE S POTENCIÁLNĚ VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Jako všechny antikoagulační přípravky, může rivaroxaban zvýšit riziko krvácení.

Proto je rivaroxaban kontraindikován u pacientů:

- » s klinicky významným aktivním krvácením
- » s onemocněním nebo stavy s významným rizikem silného krvácení, jako jsou 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 velké cévní abnormality v míše nebo mozku

- » s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně cirhotických pacientů s funkční třídou Child-Pugh B a C
- » souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd), heparinovými deriváty (fondaparinux atd), orálními antikoagulanty (warfarin, dabigatran, etexilát, apixaban atd) s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.

### **Starší populace: riziko krvácení se zvyšuje se zvyšujícím se věkem.**

U několika podskupin pacientů hrozí zvýšené riziko krvácení a tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací.

Rozhodnutí o léčbě u těchto pacientů má být učiněno na základě zhodnocení prospěchu léčby oproti riziku krvácení.

## **PACIENTI S RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ**

U dospělých pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí: viz „Doporučení pro dávkování“. Rivaroxaban musí být podáván s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě (viz bod 4.5 příslušného SmPC). Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): úprava dávky není nutná na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrické populace (viz bod 5.2 příslušného SmPC).

Děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (stupeň glomerulární filtrace < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): podávání rivaroxabanu se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje (viz bod 4.4 příslušného SmPC).

## **PACIENTI UŽÍVAJÍCÍ SOUČASNĚ JINÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

- » Systémová azolová antimykotika (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir): použití rivaroxabanu se nedoporučuje.
- » Pozornost musí být věnována pacientům, kteří současně dostávají přípravky ovlivňující krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antiревmatika (NSA), kyselina acetylsalicylová, inhibitory agregace trombocytů, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).
- » Pacienti s AKS nebo ICHS/PAD: Pacienti léčení rivaroxabanem a protideštičkovou léčbou mají užívat souběžnou léčbu NSA pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení.
- » Interakce s erytromycinem, klarithromycinem nebo flukonazolem pravděpodobně nejsou u většiny pacientů klinicky relevantní. Potenciálně významné mohou být u vysoce rizikových pacientů (například u pacientů s poruchou funkce ledvin viz výše)

### **Pediatrická populace**

- » Studie zkoumající interakční potenciál byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. Výše uvedená varování by měla být vzata v úvahu i u pediatrické populace.

## **PACIENTI S JINÝMI RIZIKOVÝMI FAKTORY KRVÁCENÍ**

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

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

## PACIENTI S NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM

Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Individuální přínos antitrombotické léčby má být zvážen proti riziku krvácení u pacientů s aktivní malignitou v závislosti na lokalizaci nádoru, antineoplastické léčbě a stádiu onemocnění. Nádory lokalizované v gastrointestinálním nebo genitourinárním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem.

U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití rivaroxabanu kontraindikováno.

## DALŠÍ KONTRAINDIKACE

Rivaroxaban je kontraindikován v těhotenství a během kojení. Ženy ve fertilním věku se musí během léčby rivaroxabanem chránit před otěhotněním. Rivaroxaban je dále kontraindikován v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku konkrétního léčivého přípravku.

## PŘEDÁVKOVÁNÍ

V důsledku omezené absorpce se očekává efekt stropu bez žádného dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice při supratherapeutických dávkách 50 mg rivaroxabanu nebo vyšších u dospělých.

U dětí nejsou ohledně supratherapeutických dávek dostupná žádná data. U zvyšujících se dávek (v mg/kg tělesné hmotnosti) byl u dětí zjištěn pokles relativní biologické dostupnosti, což naznačuje absorpční limit u vyšších dávek, a to i při užití s jídlem. Pro dospělé je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek rivaroxabanu, ta však nebyla ověřena u dětí (viz Souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

**Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem**, má být podání další dávky rivaroxabanu odloženo, nebo má být léčba ukončena, dle potřeby. Individuální léčba krvácení může zahrnovat:

- » Symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese, chirurgická intervence, náhrada tekutin
- » Hemodynamickou podporu, transfuzi krevních produktů nebo komponentů
- » Pokud život ohrožující krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitoru faktoru Xa (andexanet alfa), která antagonizuje farmakodynamický účinek rivaroxabanu, nebo specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto léčivých přípravků u dospělých užívajících rivaroxaban.

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

## MĚŘENÍ KOAGULACE

Léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování koagulace. Stanovení hladin rivaroxabanu však může být vhodné při výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může ovlivnit klinická rozhodnutí, jako je např. předávkování nebo nutnost urgentního operačního výkonu.

K měření antikoagulační aktivity existují komerčně dostupné anti-faktor Xa testy se specifickými kalibrátory pro rivaroxaban. Pokud je to klinicky indikováno, může být stav hemostázy hodnocen testováním protrombinového času (PT) za použití Neoplastinu, jak je popsáno v Souhrnu údajů o přípravku.

Zvýšeny jsou následující koagulační testy: protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a vypočtený mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Jelikož bylo testování INR vyvinuto pro měření účinků VKA na protrombinový čas, není validní pro měření aktivity rivaroxabanu.

Rozhodnutí o léčbě nebo dávkování se nesmí dělat na základě výsledků INR, s výjimkou převodu z rivaroxabanu na VKA, jak bylo popsáno výše.

## PŘEHLED DÁVKOVÁNÍ

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

INDIKACE	DÁVKA	SPECIÁLNÍ POPULACE
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní <sup>a</sup>	<b>20 mg rivaroxabanu jednou denně</b>	U pacientů s renální insuficiencí s clearance kreatininu (CrCl) 15–49 ml/min <sup>b</sup> 15 mg rivaroxabanu jednou denně PCI s implantací stentu po dobu max. 12 měsíců 15 mg rivaroxabanu jednou denně plus inhibitor P2Y <sub>12</sub> (např. klopidogrel) PCI s implantací stentu u pacientů s renální insuficiencí s CrCl 30–49 ml/min <sup>b</sup> 10 mg rivaroxabanu jednou denně plus inhibitor P2Y <sub>12</sub> (např. klopidogrel)
Léčba HŽT a PE <sup>c</sup> a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých pacientů	Léčba a prevence recidivy, den 1–21 <b>15 mg rivaroxabanu dvakrát denně</b> Prevence recidivy od 22. dne <b>20 mg rivaroxabanu jednou denně</b> Prodloužená prevence recidivy od 7. měsíce <b>10 mg rivaroxabanu jednou denně</b> Prodloužená prevence recidivy od 7. měsíce <b>20 mg rivaroxabanu jednou denně</b> u pacientů s vysokým rizikem recidivy HŽT nebo PE jako např.: » komplikované komorbidity » recidivující HŽT nebo PE v době prodloužené prevence při užívání 10 mg rivaroxabanu	U pacientů s renální insuficiencí s CrCl 15–49 ml/min <sup>b</sup> Léčba a prevence recidivy, den 1–21 <b>15 mg rivaroxabanu dvakrát denně</b> Poté <b>15 mg rivaroxabanu jednou denně</b> namísto 20 mg rivaroxabanu u pacientů, u kterých riziko krvácení předčí riziko recidivy  Při doporučeném dávkování 10 mg rivaroxabanu jednou denně, není potřebná žádná úprava dávky
Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence recidivy VTE u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let a s tělesnou hmotností od 30 kg do 50 kg po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby	<b>Tělesná hmotnost od 30 do 50 kg:</b> <b>15 mg rivaroxabanu jednou denně.</b> Jedná se o maximální denní dávku. <b>Tělesná hmotnost 50 kg nebo více:</b> <b>20 mg rivaroxabanu jednou denně.</b> Jedná se o maximální denní dávku. <b>U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg je třeba použít vhodnou lékovou formu.</b>	Děti a dospívající s mírnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace 50–80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): úprava dávky není nutná.  Děti a dospívající se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace <50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): podávání se nedoporučuje, protože k dispozici nejsou žádné klinické údaje.
Prevence VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu	<b>10 mg rivaroxabanu jednou denně</b>	

### Tablety obsahující 15/20 mg rivaroxabanu: Užívat s jídlem.

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

<sup>a</sup>s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk 75 let a vyšší, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka.

<sup>b</sup>Užívat s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě.

<sup>c</sup>Nedoporučuje se používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii.

