

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

rivaroxaban/Xarelto

Informace pro předepisování přípravku Xarelto® (rivaroxaban)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Karta pacienta	4
Doporučení pro dávkování	4
Dávkování u pacientů s fibrilací síní	4
Renální insuficience	
Délka léčby	
Vynechání dávky	
Pacienti podstupující kardioverzi	
Dávkování při léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých	4
Pacienti s HŽT/PE a renální insuficiencí	
Délka léčby	
Vynechání dávky	
Prevence aterosklerotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů 6	
Renální insuficience	
Délka léčby	
Jiná upozornění a opatření u pacientů s AKS	
Vynechání dávky	
Perorální podání	7
Dávkování v perioperačním období	7
Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto®	7
Převod z přípravku Xarelto® na antagonisty vitamínu K (VKA)	8
Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto®	9
Převod z přípravku Xarelto® na parenterální antikoagulační přípravky	9
Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení	9
Pacienti s ledvinovou nedostatečností	
Pacienti užívající současně jiné léčivé přípravky	
Pacienti s jinými rizikovými faktory krvácení	
Fertilita, těhotenství a kojení	
Předávkování	11
Měření koagulace	11
Hlášení podezření na nežádoucí účinky	13

Karta pacienta

Každý pacient, kterému je předepsán přípravek Xarelto® 2,5 mg, 15 mg nebo 20 mg, musí obdržet informační kartu pro pacienta a měly by mu být vysvětleny možné dopady antikoagulační léčby. Zejména je nutné vysvětlit pacientovi nezbytnost dodržování režimu léčby, nutnost užívání tablet přípravku Xarelto® s jídlem, známky krvácení a kdy by měl vyhledat lékařskou pomoc.

Údaje na kartě pacienta slouží k informování lékařů a stomatologů o antikoagulační léčbě pacienta a obsahují kontaktní údaje pro nouzové případy. Pacient by měl být instruován, aby kartu pacienta nosil stále u sebe a předložil ji při každém kontaktu s lékařem.

Doporučení pro dávkování


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

DLOUHODOBÁ LÉČBA

Xarelto® 20 mg
1x denně*



*Doporučená dávka u pacientů se středně závažnou nebo závažnou renální insuficiencí je 15 mg jednou denně.

Renální insuficience:

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. Xarelto 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. Přípravek Xarelto musí být používán s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě.

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 přípravek Xarelto® co nejdříve a pokračovat v užívání jednou denně následující den podle doporučení. Dávka by neměla být tentýž den zdvojnásobena, aby se nahradila vynechaná dávka.

Pacienti podstupující kardioverzi:

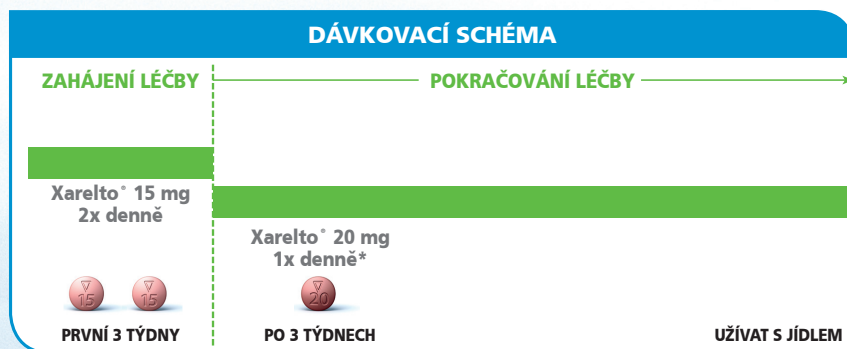
Léčba přípravkem Xarelto může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze.

U pacientů podstupujících transezofageální echokardiografií (TEE) řízenou kardioverzi, kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Xarelto 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 Xarelto, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

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

Doporučená dávka pro úvodní léčbu je 15 mg **dvakrát denně** po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg **jednou denně** jako udržovací léčba.



Doporučení pro pacienty s HŽT/PE a renální insuficiencí je uvedeno níže.

Pacienti s HŽT/PE a 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.

Xarelto 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.

Přípravek Xarelto musí být používán s opatrností u pacientů s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě.

Délka léčby:

Délka léčby by měla být stanovena individuálně po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení.

Vynechání dávky:

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

Prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů

Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně, zahájit léčbu je třeba co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu, nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba.

Pacienti mají při užívání přípravku Xarelto 2,5 mg rovněž užívat denní dávku 75–100 mg ASA nebo denní dávku 75–100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba v kombinaci s dalšími antiagregačními léky, např. prasugrelem nebo tikagrelorem nebyla studována a nedoporučuje se.

Renální insuficience:

Úprava dávky není nutná u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min)

Přípravek Xarelto® by měl být užíván s opatrností u pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 15–29 ml/min) a použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Xarelto se má užívat s opatrností u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci přípravku Xarelto v plazmě.

DÁVKOVACÍ SCHÉMA

INDIVIDUÁLNÍ DÉLKA LÉČBY

Xarelto® 2,5 mg
2xdenně



Délka léčby:

Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvážením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající až do 24 měsíců jsou omezené.

Jiná upozornění a opatření u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS)

Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS:

- ve věku > 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin
- s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s ASA samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin

Souběžné podávání přípravku Xarelto a antiagregační léčby v léčbě AKS je kontraindikováno u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky.

Vynechání dávky:

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky 2,5 mg dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvynásobuje, aby se nahradila vynechaná dávka.

Perorální podání

Přípravek Xarelto® 2,5 mg se může užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle. Přípravek Xarelto® 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. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto® 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 Xarelto® 15 mg nebo 20 mg by mělo následovat požití jídla.

Rozdrcená tableta přípravku Xarelto® 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 přípravku Xarelto® 15 mg nebo 20 mg by mělo následovat podání enterální výživy.

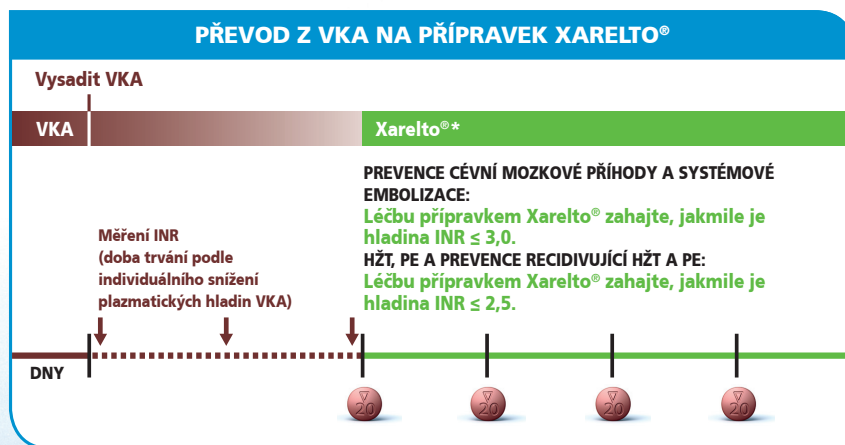
Dávkování v perioperačním období

Pokud je nutný invazivní výkon nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto® 15/20 mg vysazen minimálně 24 hodin před výkonem a přípravek Xarelto® 2,5 mg by měl být vysazen minimálně 12 hodin před výkonem, pokud je to podle posouzení lékaře možné. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení vůči neodkladnosti zákroku.

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

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek Xarelto®

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



* Potřebná denní dávka viz doporučení pro dávkování.

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 přípravkem Xarelto® by měla být zahájena při hladině **INR ≤ 2,5**.

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na přípravek Xarelto, budou po užití přípravku Xarelto hladiny INR falešně zvýšeny.

INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xarelto® validní, a proto by neměl být k tomuto účelu používán. Léčba přípravkem Xarelto® nevyžaduje rutinní sledování koagulace.

Převod z přípravku Xarelto® na antagonisty vitamínu K (VKA)



*Potřebná denní dávka viz doporučení pro dávkování.

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

Při převodu na antagonisty vitamínu K (VKA), by měli být VKA a přípravek Xarelto® podávány současně, dokud není hladina **INR $\geq 2,0$** . Po dobu prvních dvou dnů převodu by mělo být použito standardní úvodní dávkování VKA s následným dávkováním na základě testování INR.

INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xarelto® validní. Po dobu, kdy pacienti užívají jak přípravek Xarelto®, tak antagonisty vitamínu K, by nemělo být prováděno **měření INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale ještě před další dávkou přípravku Xarelto®.**

Jakmile je přípravek Xarelto® vysazen, hodnoty INR odebrané nejméně 24 hodin po poslední dávce spolehlivě odrážejí dávkování VKA.

Převod z parenterálních antikoagulačních přípravků na přípravek Xarelto®

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

Převod z přípravku Xarelto® na parenterální antikoagulační přípravky

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

Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení

Jako všechny antikoagulační přípravky, může přípravek Xarelto® zvýšit riziko krvácení.

Proto je přípravek Xarelto® **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, jicnové 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 antikoagulancii (warfarin, dabigatran, etexilát, apixaban atd) se nedoporučuje s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby na léčbu přípravkem Xarelto® nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru
- ◆ s akutním koronárním syndromem, kteří již dříve prodělali mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku
- ◆ s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C

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 na základě zhodnocení prospěchu léčby oproti riziku krvácení.

◆ **Pacienti s ledvinovou nedostatečností:**

Pacienti se středně závažnou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) renální insuficiencí: viz „Doporučení pro dávkování“. Přípravek Xarelto musí být podáván s opatrností u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min a u pacientů, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě. Podávání se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

◆ **Pacienti užívající současně jiné léčivé přípravky**

- Systémová azolová antimykotika (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory proteáz HIV (například ritonavir):
použití přípravku Xarelto® se nedoporučuje.
- **Pozornost musí být věnována pacientům, kteří současně dostávají** přípravky ovlivňující krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSA), kyselina acetylsalicylová nebo inhibitory agregace trombocytů. Po akutním koronárním syndromu by pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin měli užívat souběžnou léčbu NSA pouze tehdy, jestliže výhody převažují riziko krvácení.

Pacienti s jinými rizikovými faktory krvácení:

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

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

Fertilita, těhotenství a kojení:

Přípravek Xarelto® je kontraindikován v těhotenství a během kojení. Ženy ve fertilním věku se musí během léčby přípravkem Xarelto® chránit před otěhotněním.

Předávkování

V důsledku omezené absorpce se očekává efekt stropu bez žádného dalšího zvýšení průměrné plazmatické expozice při supratherapeutických dávkách 50 mg přípravku Xarelto® nebo vyšších. Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku.

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného přípravkem Xarelto®, mělo by být podání další dávky přípravku Xarelto® odloženo, nebo by měla být léčba ukončena, dle potřeby.

Individuální léčba krvácení může zahrnovat:

- ◆ Symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese, chirurgická intervence, náhrada tekutin
- ◆ Zajištění hemodynamické podpory; transfuze krevních derivátů nebo komponent
- ◆ Při život ohrožujícím krvácení, které nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V současnosti jsou však k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti s použitím těchto látek u osob užívajících přípravek Xarelto®.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u přípravku Xarelto® neočekává možnost odstranění dialýzou.

Měření koagulace

Léčba přípravkem Xarelto® nevyžaduje rutinní monitorování koagulace. Stanovení hladin přípravku Xarelto® však může být vhodné při výjimečných situacích kdy znalost expozice přípravku Xarelto® může ovlivnit klinická rozhodnutí, jako je např. předávkování nebo nutnost urgentního operačního výkonu. K měření antikoagulační aktivity existují nyní komerčně dostupné anti-faktor Xa testy se specifickými kalibrátory pro Xarelto® (rivaroxaban). Pokud je to klinicky indikováno, může být stav hemostázy hodnocen testováním 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). Testování INR bylo vyvinuto zejména pro měření účinků VKA na protrombinový čas a není tedy validní pro měření aktivity přípravku Xarelto®. Rozhodnutí o léčbě nebo dávkování se nesmí dělat na základě výsledků INR, s výjimkou převodu z přípravku Xarelto® na VKA, jak bylo popsáno výše.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Tato informace může být také hlášena společnosti Bayer na e-mail: pharmacovigilance.czech@bayer.com nebo tel.: +420 725 547 116, Fax: +420 266 101 504

BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika
www.bayer.cz