

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg rivaroxabanu a 50 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 315,05 mg laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Bílá, neprůhledná, tvrdá želatinová tobolka o velikosti „00“ ($23,5 \pm 0,4$ mm) obsahující dvě bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na obou stranách hladké a bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xanirva Duo, samotný nebo podávaný v kombinaci s klopidogrelem nebo tiklopidinem, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů (viz bod 4.3, 4.4 a 5.1).

Přípravek Xanirva Duo je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD, *peripheral artery disease*).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

• AKS

Pacienti musí užívat 1 tobolku přípravku Xanirva Duo dvakrát denně samotného, nebo současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu.

Léčba má být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvážením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců má být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvajících déle než 24 měsíců jsou omezené (viz bod 5.1).

Léčbu přípravkem Xanirva Duo je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci akutního koronárního syndromu (včetně revaskularizačních výkonů); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba.

- ICHS/PAD

Pacienti musí užívat 1 tobolku přípravku Xanirva Duo dvakrát denně.

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

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

- AKS, ICHS/PAD

Souběžné podávání s antiagregační léčbou

U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální antiagregační léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xanirva Duo v závislosti na typu příhody nebo výkonu a antiagregačním režimu.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient má pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka.

Převod z antagonistů vitamínu K (VKA, Vitamin K Antagonists) na přípravek Xanirva Duo

Při převodu pacientů z antagonistů vitamínu K na přípravek Xanirva Duo mohou být po užití přípravku Xanirva Duo hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR, *International Normalised Ratio*) falešně zvýšeny. Test INR není pro měření antikoagulační aktivity přípravku Xanirva Duo validní, a proto nemá být používán (viz bod 4.5).

Převod z přípravku Xanirva Duo na antagonisty vitamínu K (VKA)

Během přechodu z přípravku Xanirva Duo na antagonisty vitamínu K existuje možnost neadekvátní antikoagulace. Během jakéhokoli převodu na alternativní antikoagulancia by měla být zajištěna kontinuální adekvátní antikoagulace. Je třeba uvést, že přípravek Xanirva Duo může přispět ke zvýšení INR.

U pacientů, kteří jsou převáděni z přípravku Xanirva Duo na antagonisty vitamínu K, mají být tyto antagonisté podáváni souběžně, dokud není hodnota $INR \geq 2,0$. Po dobu prvních dvou dnů fáze převodu má být použito standardní úvodní dávkování antagonistů vitamínu K s následným dávkováním těchto antagonistů na základě testování INR. Během doby, kdy pacienti užívají jak přípravek Xanirva Duo, tak antagonisty vitamínu K, nemá být prováděno testování INR dříve než 24 hodin po předchozí dávce, ale před další dávkou rivaroxabanu 2,5 mg / kyseliny acetylsalicylové. Jakmile je přípravek Xanirva Duo vysazen, může být testování INR spolehlivě provedeno minimálně 24 hodin po poslední dávce (viz body 4.5 a 5.2).

Převod z parenterálních antikoagulancií na přípravek Xanirva Duo

U pacientů, kteří dostávají parenterální antikoagulancia, přerušte podávání parenterálního antikoagulancia a začněte léčbu přípravkem Xanirva Duo v rozmezí 0 až 2 hodiny před tím, než by mělo dojít k dalšímu plánovanému podání parenterálního léčivého přípravku (např. nízkomolekulárních heparinů) nebo v době

vysazení kontinuálně podávaného parenterálního léčivého přípravku (např. intravenózního nefrakcionovaného heparinu).

Převod z přípravku Xanirva Duo na parenterálně podávaná antikoagulantia

První dávku parenterálního antikoagulantia podejte v době, kdy by měla být užita další dávka přípravku Xanirva Duo.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) signalizují, že jsou plazmatické koncentrace rivaroxabanu významně zvýšeny. Kyselina acetylsalicylová může dále zvyšovat riziko poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. Použití přípravku Xanirva Duo je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Xanirva Duo je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou třídy B a C dle Childa a Pugh. Pokud jsou pacienti s poruchou funkce jater léčeni přípravkem Xanirva Duo, je nutné pečlivé sledování lékařem (viz body 4.3 a 5.2).

Starší populace

Není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2)

Riziko krvácení se zvyšuje se zvyšujícím se věkem (viz bod 4.4).

Tělesná hmotnost

Není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2)

Pohlaví

Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xanirva Duo u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání přípravku Xanirva Duo dětem do 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Xanirva Duo je určen k perorálnímu podání.

Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, může být tobolka otevřena a obsah tobolky může být těsně před užitím rozdrcen a smíchán s vodou a poté podán perorálně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na ostatní salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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.

Hemoragická diatéza.

Astmatické záchvaty způsobené podáváním salicylátů nebo látek s podobným účinkem, zejména nesteroidních protizánětlivých léků.

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Těžká, nekontrolovaná srdeční insuficience.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (*UFH, unfractionated heparin*), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem, atd.), deriváty heparinu (fondaparinuxem, atd.), perorálními antikoagulanty (warfarinem, dabigatran-etexilátem, apixabanem, atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je UFH podáván v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Souběžná léčba akutního koronárního syndromu (AKS) antiagregační léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (*TIA, transient ischaemic attack*) (viz bod 4.4).

Souběžná léčba ICHS/PAD s kyselinou acetylsalicylovou (*ASA, acetylsalicylic acid*) u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce (viz bod 4.4).

Souběžná léčba methotrexátem v dávce 15 mg týdně nebo vyšší (viz bod 4.5).

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu hodnocena v kombinaci s antiagregačními léčivými přípravky: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu hodnocena v kombinaci s ASA.

U pacientů po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD byla zkoumána účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v kombinaci s antiagregační léčbou ASA samotnou nebo s ASA plus krátkodobě podávaným klopidogrelem. v případě potřeby má být duální antiagregační léčba klopidogrelem krátkodobá. Je třeba se vyhnout dlouhodobé duální antiagregační léčbě (viz bod 5.1).

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

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

Pečlivé sledování lékařem je nutné zejména v následujících případech:

- Hypersenzitivita na jiná analgetika / protizánětlivé léky / antirevmatika nebo jiné alergizující látky (viz bod 4.3).
- Jiné alergie (např. kožní reakce, svědění, kopřivka).
- Bronchiální astma, senná rýma, zduření nosní sliznice (nosní polypy) nebo chronické respirační poruchy.
- Gastrointestinální vředy nebo krvácení v anamnéze.
- Pacienti s poruchou funkce jater.
- Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo sníženou kardiovaskulární cirkulací (např. cévní onemocnění ledvin, městnavé srdeční selhání, ztráta objemu, závažný chirurgický zákrok, sepse nebo závažné krvácivé příhody): riziko poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin může být kyselinou acetylsalicylovou dále zvýšeno.
- Před chirurgickým zákrokem (dokonce i před menšími zákroky, jako je extrakce zubu): může se zvýšit sklon ke krvácení.
- Pacienti s těžkým deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy: kyselina acetylsalicylová může vyvolat hemolýzu nebo hemolytickou anémii. Riziko hemolýzy mohou zvýšit faktory, jako jsou vysoké dávky, horečka nebo akutní infekce.

Při nízkých dávkách kyselina acetylsalicylová snižuje vylučování kyseliny močové. To může u rizikových pacientů odpovídajícím způsobem vyvolat záchvat dny.

Riziko krvácení

Jako v případě jiných antikoagulancií je třeba u pacientů užívajících přípravek Xanirva Duo pečlivě sledovány známky krvácení. Doporučuje se opatrnost při použití v případě zvýšeného rizika krvácení. Pokud se objeví těžké krvácení, podávání přípravku Xanirva Duo je třeba ukončit (viz bod 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby rivaroxabanem podávaným spolu s antiagregační léčbou jedním přípravkem nebo duální antiagregační léčbou 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. Proto při použití přípravku Xanirva Duo spolu s duální antiagregační léčbou u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvažovat zvýšené riziko krvácení oproti přínosům léčby v prevenci aterotrombotických příhod. Tyto pacienty je navíc třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8).

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

Přestože léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou inhibice aktivity 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).

Porucha funkce ledvin

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. Riziko těžké poruchy funkce ledvin může být kyselinou acetylsalicylovou dále zvýšeno. Použití přípravku Xanirva Duo je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2 a 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří souběžně užívají jiné léčivé přípravky, zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě, musí být přípravek Xanirva Duo používán s opatrností (viz bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Použití přípravku Xanirva Duo se nedoporučuje u pacientů souběžně léčených systémově podávanými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (například ritonavir). Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory systémů CYP3A4 a P-gp, a proto mohou klinicky významně zvyšovat plazmatické koncentrace rivaroxabanu (v průměru 2,6násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Pokud jsou pacienti souběžně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID) a antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), je třeba postupovat opatrně. u pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu (viz body 4.5 a 5.1).

Pacienti léčení přípravkem Xanirva Duo mají souběžnou léčbu NSAID užívat pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení, a mají se poradit se svým lékařem, pokud užívají přípravek Xanirva Duo a plánují užívat NSAID, jako je ibuprofen a naproxen.

Při souběžné antikoagulační léčbě je nutné pečlivé sledování lékařem.

Jiné rizikové faktory krvácení

Přípravek Xanirva Duo, 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. idiopatické střevní záněty, ezofagitida, gastritida a gastroezofageální refluxní choroba),
- cévní retinopatie,
- bronchiectázie nebo plicní krvácení v anamnéze.

Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s AKS a ICHS/PAD:

- ve věku ≥ 75 let, pokud je podáván souběžně s klopidogrelem nebo tiklopidinem. Pravidelně má být hodnocen individuální poměr přínosů a rizik léčby.
- S nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván souběžně s klopidogrelem nebo tiklopidinem.
- s ICHS s těžkým symptomatickým srdečním selháním. Údaje z klinických studií naznačují, že tyto pacienti mohou mít menší prospěch z léčby rivaroxabanem (viz bod 5.1).

Pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s maligním onemocněním mohou mít současně vyšší riziko krvácení a trombózy. Prospěch z antitrombotické léčby musí být individuálně zvážen oproti riziku krvácení u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním v závislosti na umístění nádoru, protinádorové léčbě a stadiu nemoci. Nádory

lokalizované v gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení během léčby rivaroxabanem. U pacientů s maligními nádory s vysokým rizikem krvácení je použití přípravku Xanirva Duo kontraindikováno (viz bod 4.3)

Pacienti s chlopenními náhradami

Přípravek Xanirva Duo se nemá podávat k tromboprolaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili katetrizační náhradu aortální chlopně (*TAVR, transcatheter aortic valve replacement*). Bezpečnost a účinnost přípravku Xanirva Duo nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami. Nejsou tedy žádné údaje podporující tvrzení, že přípravek Xanirva Duo poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xanirva Duo se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulantia (*DOAC, Direct acting Oral Anticoagulants*) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. u pacientů s triple 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 anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA)

Pacienti s AKS

Podávání přípravku Xanirva Duo je v léčbě AKS kontraindikováno u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA (viz bod 4.3). Pacientů s AKS a anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA byl hodnocen malý počet. Omezené dostupné údaje o účinnosti však ukazují, že tito pacienti nemají z léčby rivaroxabanem prospěch.

Pacienti s ICHS/PAD

Pacienti s ICHS/PAD, kteří prodělali hemoragický nebo lakunární typ cévní mozkové příhody, nebo ischemický, nelakunární typ cévní mozkové příhody během minulého měsíce, nebyli hodnoceni (viz bod 4.3).

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD s předchozí cévní mozkovou příhodou nebo TIA nebyli hodnoceni. u těchto pacientů, kteří užívají duální antiagregační léčbu, je třeba se léčbě přípravkem Xanirva Duo vyhnout.

Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Pokud je provedena neuroaxiální anestezie (spinální či epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, hrozí u pacientů léčených antitrombotiky z důvodu prevence tromboembolických komplikací riziko rozvoje 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 souběžné použití léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. 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 léčbě i u pacientů, kde hodlá antikoagulační léčbu podat v rámci tromboprolaxe. s použitím přípravku Xanirva Duo v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti.

Může být potřeba ukončit léčbu přípravkem Xanirva Duo, protože antiagregancia obvykle zvyšují riziko krvácení a doba krvácení se může prodloužit.

Ke snížení možného rizika krvácení během současného užívání rivaroxabanu při neuroaxiální (spinální nebo epidurální) anestezii nebo spinální punkci zvažte farmakokinetický profil rivaroxabanu. Zavedení nebo odstranění epidurálního katetru nebo lumbální punkci je nejlépe provést, když je odhadovaný antikoagulační

účinek rivaroxabanu nízký (viz bod 5.2). Přesný čas, kdy je u každého pacienta antikoagulační účinek dostatečně nízký, však není znám.

Doporučení pro dávkování před invazivními a chirurgickými zákroky a po nich

Pokud je nutný invazivní nebo chirurgický zákrok, má být přípravek Xanirva Duo vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné, a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní chirurgický zákrok a antiagregační účinek není žádoucí, přípravek Xanirva Duo je třeba vysadit, protože antiagregancia mohou způsobit prodloužení doby krvácení a zvýšenou tendenci ke krvácení. Pokud není možné zákrok odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba přípravkem Xanirva Duo má být znovu zahájena co nejdříve po invazivním nebo chirurgickém zákroku, pokud to klinická situace umožní a pokud je podle úsudku ošetřujícího lékaře dosaženo odpovídající hemostázy (viz bod 5.2).

Starší populace

Starší pacienti jsou obzvláště citliví na nežádoucí účinky NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, zejména na gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Pokud je nutná dlouhodobá léčba, je třeba pacienty pravidelně kontrolovat (viz body 5.1 a 5.2).

Kožní reakce

V souvislosti s užíváním rivaroxabanu byly po uvedení přípravku na trh hlášeny 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. Přípravek Xanirva Duo 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

Přípravek Xanirva Duo 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

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Xanirva Duo. Vzhledem k tomu, že přípravek Xanirva Duo obsahuje rivaroxaban a kyselinu acetylsalicylovou, mohou se u přípravku Xanirva Duo vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek samostatně.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Souběžné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6násobnému, respektive 2,5násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7násobnému, respektive 1,6násobnému nárůstu průměrné hodnoty C_{max} s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xanirva Duo nedoporučuje u pacientů souběžně užívajících systémová azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory HIV proteázy. 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 průměrné hodnoty 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 průměrné hodnoty 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 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin vedlo podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně) k 1,8násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vedl erythromycin k 2,0násobnému nárůstu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a k 1,6násobnému nárůstu C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Účinek erythromycinu je aditivní k poruše funkce ledvin (viz bod 4.4).

Flukonazol (400 mg jednou denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu a k 1,3násobnému zvýšení průměrné hodnoty 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).

Vzhledem k omezeným klinickým údajům, které jsou k dispozici, nemá být dronedaron podáván souběžně s přípravkem Xanirva Duo.

Antikoagulační přípravky / trombololytika

Přípravek Xanirva Duo může zvýšit riziko krvácení, pokud je užíván před trombololytickou terapií.

U pacientů, kteří mají podstoupit trombololytickou terapii, je proto třeba věnovat pozornost známkám vnějšího nebo vnitřního krvácení (např. modřinám).

Po kombinovaném podávání enoxaparínu (40 mg, jednorázová dávka) s rivaroxabanem (10 mg, jednorázová dávka) byl zjištěn aditivní vliv na inhibici aktivity 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 souběžně léčeni jinými antikoagulačními přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

NSAID / protizánětlivé a antirevmatické léky

Pokud jsou pacienti souběžně léčeni NSAID a antiagregancii, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení a doba krvácení se může prodloužit (viz bod 4.4).

Protizánětlivé a antirevmatické léky obsahující salicyláty zvyšují riziko gastrointestinálních vředů a krvácení.

Souběžné užívání (ve stejný den) některých NSAID, jako je ibuprofen a naproxen, může oslabit ireverzibilní antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové. Klinický význam této interakce není znám. Podávání některých NSAID, jako je ibuprofen nebo naproxen, pacientům se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem může omezit kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.4).

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může při současném podávání inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Ve studii, ve které byla jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu užitá 8 hodin před nebo 30 minut po podání přípravku s rychle se uvolňující kyselinou acetylsalicylovou (81 mg), byl účinek kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů snížen. Vzhledem k omezenému množství dostupných údajů a nejistotám při extrapolaci údajů ex vivo na klinickou situaci však není možné vyvozovat pevné závěry týkající se pravidelného užívání ibuprofenu. Je nepravděpodobné, že by příležitostné užívání ibuprofenu způsobilo relevantní klinickou interakci.

Antiagregancia

Klinicky relevantní prodloužení doby krvácení bylo pozorováno po souběžném podání kyseliny acetylsalicylové a antiagregancií, např. tiklopidinu, klopidoogrelu.

Klopidogrel (300 mg úvodní dávka následovaná 75 mg udržovací dávkou) nevykazoval farmakokinetickou interakci s rivaroxabanem (15 mg), ale došlo k významnému prodloužení doby krvácení u podskupiny pacientů, které nesouviselo s agregací trombocytů, hladinou P-selektinu ani receptorů GPIIb/IIIa.

Systémové glukokortikoidy

Systémové glukokortikoidy (s výjimkou hydrokortisonu jako substituční léčby Addisonovy choroby) zvyšují riziko gastrointestinálního krvácení a vředů, pokud jsou podávány souběžně s kyselinou acetylsalicylovou).

Alkohol

Alkohol zvyšuje riziko vzniku gastrointestinálních vředů a krvácení při souběžném podávání s kyselinou acetylsalicylovou.

Digoxin a lithium

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renální vylučování digoxinu a lithia, což vede ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou se doporučuje sledování plazmatických koncentrací digoxinu a lithia. Může být nutná úprava dávky.

Antidiabetika, např. deriváty sulfonylmočoviny a inzulin

Salicyláty mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Proto může být vhodná určitá úprava dávkování antidiabetik směrem dolů, pokud se používají velké dávky salicylátů. Doporučuje se zvýšená kontrola glykemie.

Methotrexát

Kyselina acetylsalicylová zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížení renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Souběžné užívání methotrexátu (v dávkách > 15 mg/týden) s kyselinou acetylsalicylovou je proto kontraindikováno. Při dávkách < 15 mg/týden je třeba během prvních týdnů kombinace provádět týdenní kontroly krevního obrazu. Zvýšené monitorování by mělo probíhat v případě i mírně zhoršené funkce ledvin, stejně jako u starších osob (viz bod 4.3).

Cyklosporin, takrolimus

Souběžné používání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. V případě souběžného používání těchto přípravků s kyselinou acetylsalicylovou je třeba sledovat funkci ledvin.

Kyselina valproová

Bylo hlášeno, že kyselina acetylsalicylová snižuje vazbu valproátu na sérový albumin, čímž zvyšuje plazmatické koncentrace volné frakce v ustáleném stavu.

Fenytoin

Salicylát snižuje vazbu fenytoinu na plazmatický albumin. To může vést ke snížení celkové hladiny fenytoinu v plazmě, ale ke zvýšení volné frakce fenytoinu. Nezdá se, že by docházelo k významnému ovlivnění koncentrace nevázané frakce a tím terapeutického účinku.

Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

Mohou vést k těžké acidóze a zvýšené toxicitě pro centrální nervový systém.

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulancií může existovat možnost, že jsou pacienti vystaveni zvýšenému riziku krvácení v případě souběžného užívání se SSRI nebo SNRI vzhledem k jejich uváděnému účinku na trombocyty.

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 endogenní trombinový potenciál byl aditivní.

Pokud je třeba testovat farmakodynamické účinky rivaroxabanu během fáze převodu, mohou se použít testy inhibice aktivity 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 rivaroxabanem ovlivněn minimálně.

Mezi warfarinem a rivaroxabanem nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce.

Induktory CYP3A4

Souběžné podávání rivaroxabanu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k přibližně 50% poklesu průměrné hodnoty AUC rivaroxabanu, s odpovídajícím poklesem farmakodynamického účinku.

Souběžné používání 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 souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 vyhnout, pokud není pacient pozorně sledován na známky a příznaky trombózy.

Jiné souběžně podávané léky

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

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní interakce s jídlem (viz bod 4.2).

Oslabení účinku bylo pozorováno při souběžném podávání kyseliny acetylsalicylové s antagonisty aldosteronu (spironolaktonem a kanrenoátem), kličkovými diuretiky (např. furosemidem), antihypertenzivy (zejména inhibitory ACE), urikosuriky (např. probenecidem, benzbromaronem).

Při souběžném používání může metamizol snížit účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Metamizol se proto má u pacientů užívajících přípravek Xanirva Duo ke kardioprotekci používat s opatrností.

Laboratorní parametry

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost přípravku Xanirva Duo u těhotných žen nebyly stanoveny.

Studie s rivaroxabanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít škodlivý vliv na těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko samovolného potratu, srdečních deformací a gastroschízy po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů v časně fázi těhotenství.

Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení, důkazu, že rivaroxaban prochází placentou, zvýšenému riziku samovolného potratu, srdečních deformací a gastroschízy je přípravek Xanirva Duo v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Xanirva Duo zabránit otěhotnění.

Kojení

Bezpečnost a účinnost přípravku Xanirva Duo u kojících žen nebyly stanoveny.

Údaje ze studií na zvířatech signalizují, že je rivaroxaban vylučován do mateřského mléka.

Malá množství léčivé látky kyseliny acetylsalicylové a jejích metabolitů se vylučují do lidského mateřského mléka.

Podávání přípravku Xanirva Duo je proto v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie s přípravkem Xanirva Duo u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu.

Ve studii fertility na samcích a samicích potkanů nebyly při podávání rivaroxabanu pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

Kyselina acetylsalicylová patří do skupiny léků (NSAID), které mohou narušit fertilitu u žen. Tento účinek je po vysazení léku vratný.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xanirva Duo má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby rivaroxabanem byly hlášeny nežádoucí účinky jako synkopa (frekvence výskytu: méně časté) a závrat' (frekvence výskytu: časté) (viz bod 4.8). Pacienti, kteří zaznamenají tyto nežádoucí účinky, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

S přípravkem Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky nebyly provedeny žádná terapeutická klinická studie, nicméně bioekvivalence přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky se souběžně podávaným rivaroxabanem a kyselinou acetylsalicylovou byla prokázána prostřednictvím FK/FD klinické studie (klinická studie PAO-P8-022) (viz bod 5.1 a 5.2).

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky během klinického hodnocení PAO-P8-022 byly v souladu se známými bezpečnostními profily rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové, pokud jsou podávány jako samostatné léčivé přípravky.

V této klinické studii užívalo 67 zdravých subjektů přípravek Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky a nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolesti hlavy (7,3 %) a zácpa (4,4 %).

Rivaroxaban

Bezpečnost rivaroxabanu byla hodnocena ve třinácti pivotních klinických studiích fáze 3. Celkem bylo rivaroxabanu vystaveno 69 608 dospělých pacientů v devatenácti klinických studiích fáze 3 a 488 pediatrických pacientů ve dvou klinických studiích fáze 2 a dvou klinických studiích fáze 3.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené při léčbě rivaroxabanem a kyselinou acetylsalicylovou, ať už v monoterapii nebo v kombinaci, jsou shrnuty v tabulce 1 níže podle tříd orgánových systémů (podle 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 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků léčby rivaroxabanem a kyselinou acetylsalicylovou v monoterapii nebo v kombinaci

| Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|---|--|---|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | | |
| anémie (vč. příslušných laboratorních parametrů) ^a | trombocytóza (včetně zvýšeného počtu trombocytů) ^{a,b} , trombocytopenie ^a | krvácení (včetně krvácení z nosu, krvácení z dásní, krvácení z kůže nebo urogenitálního traktu s možnou prodlouženou dobou krvácení) ^c | | hemolýza ^c , hemolytická anémie ^c |
| Poruchy imunitního systému | | | | |
| | alergické reakce ^a , alergická dermatitida ^a , angioedém a alergický edém ^a | hypersenzitivita (včetně hypersenzitivních reakcí kůže, dýchacích cest, gastrointestinálního traktu a kardiovaskulárního | anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku ^a | |

Tabulka

| | | | | |
|---|---|---|------------------------------------|--|
| | | systemu, zejména u astmatiků ^c | | |
| Poruchy nervového systému | | | | |
| závrat ^a , bolest hlavy ^a | mozkové a intrakraniální krvácení ^{a,c} , synkopa ^a | | | |
| Poruchy oka | | | | |
| oční krvácení (včetně krvácení do spojivky) ^a | | | | |
| Srdeční poruchy | | | | |
| | tachykardie ^a | | | |
| Cévní poruchy | | | | |
| hypotenze ^a , hematom ^a | | | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | | |
| epistaxe ^a , hemoptýza ^a | | | eozinofilní pneumonie ^a | |
| Gastrointestinální poruchy | | | | |
| gingivální krvácení ^a , krvácení z gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení) ^{a,c} , gastrointestinální a abdominální bolest ^{a,c} , dyspepsie ^{a,c} , nauzea ^{a,c} , zácpa ^{a,b} , průjem ^{a,c} , zvracení ^{a,b,c} , pálení žáhy ^c | sucho v ústech ^a , gastrointestinální vřed ^c , gastrointestinální krvácení ^c , anémie z nedostatku železa ^c , gastrointestinální záněť ^c | | | |

| Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|---|--|--|---|--|
| Poruchy jater a žlučových cest | | | | |
| zvýšení hladin aminotransferáz ^a | porucha funkce jater ^a , zvýšení hladiny bilirubinu ^a , zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi ^{a,b} , zvýšení hladiny GGT ^{a,b} | žloutenka ^a , zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu (s přidruženým zvýšením ALT nebo bez jejího zvýšení) ^a , cholestáza ^a , hepatitida (včetně hepatocelulárního poškození) ^a | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | | | |
| pruritus (včetně méně častých případů generalizovaného pruritu) ^a , vyrážka ^a , ekchymóza ^a , kožní a podkožní krvácení ^a | kopřivka ^a , kožní reakce (včetně velmi vzácných případů multiformního erytému) ^c | | Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza ^a , DRESS syndrom ^a | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | | |
| bolest v končetinách ^{a,b} | hemartróza ^a | krvácení do svalů ^a | | kompartment syndrom sekundárně po krvácení ^a |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | |
| krvácení z urogenitálního traktu (včetně hematurie a menoragie) ^a , porucha funkce ledvin (včetně zvýšeného kreatininu v krvi, zvýšené močoviny v krvi) ^a | | | akutní selhání ledvin ^c , porucha funkce ledvin ^c | selhání ledvin / akutní selhání ledvin sekundárně v důsledku krvácení dostatečného k tomu, aby způsobilo hypoperfuzi ^a , antikoagulancii indukovaná nefropatie ^a |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | |
| horečka ^{a,b} , periferní edém ^a , pokles celkové síly a energie (včetně únavy, tělesné slabosti) ^a | pocit, kdy se člověk necítí dobře (včetně malátnosti) ^a | lokalizovaný edém ^{a,b} | | |
| Vyšetření | | | | |

| | | | | |
|---|---|--------------------------------------|---|-------------------|
| | zvýšení hladiny LDH ^{a,b} , zvýšení hladiny lipázy ^{a,b} , zvýšení hladiny amylázy ^{a,b} | | | |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | | |
| Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
| pooperační krvácení (včetně pooperační anémie a krvácení z rány) ^a , kontuze ^a , sekrece z ran ^{a,b} | | cévní pseudoaneurysma ^{a,c} | | |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | | |
| | | | hypoglykémie ^c , frakční exkrece kyseliny močové ^c , dna ^c | |

^a: pozorováno u rivaroxabanu při souběžném podávání s kyselinou acetylsalicylovou

^b: pozorováno u rivaroxabanu při souběžném podávání s kyselinou acetylsalicylovou v prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících plánovanou operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu

^c: pozorováno u kyseliny acetylsalicylové v monoterapii

^d: pozorováno u rivaroxabanu při souběžném podávání s kyselinou acetylsalicylovou při léčbě DVT, PE a prevenci recidivy jako velmi časté u žen < 55 let

^e: pozorováno jako méně časté u rivaroxabanu při souběžném podávání s kyselinou acetylsalicylovou v prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po AKS (po perkutánní koronární intervenci)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku může být používání rivaroxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, 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. Kromě adekvátního klinického sledování proto může být, pokud je sledováno vhodným, laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosné pro detekci okultního krvácení a kvantifikaci klinického významu zjevného krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například u pacientů s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující hemostázu (viz bod 4.4 „Riziko krvácení“). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevit 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

indukované antikoagulancii. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

V souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové byly vzácně až velmi vzácně hlášeny případy závažného krvácení, např. krvácení do mozku, zejména u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a/nebo při souběžné antikoagulační léčbě, které může být v ojedinělých případech život ohrožující. U pacientů s těžkým deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy byla během léčby kyselinou acetylsalicylovou hlášena hemolýza a hemolytická anémie.

Krvácení, jako je krvácení z nosu, krvácení z dásní, kožní krvácení nebo krvácení z urogenitálního traktu s možnou prodlouženou dobou krvácení (viz bod 4.4). Tento účinek může přetrvávat 4 až 8 dní po podání kyseliny acetylsalicylové.

V případě předchozího poškození střevní sliznice může po podání kyseliny acetylsalicylové dojít ke vzniku mnohočetných membrán ve střevním lumen, případně k následné stenóze. Pokud se objeví černá stolice nebo krvavé zvracení (známky závažného žaludečního krvácení), je třeba okamžitě informovat lékaře.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Rivaroxaban

Byly hlášeny vzácné případy předávkování rivaroxabanem dávkou až 1 960 mg. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován pro možnost krvácivých komplikací nebo jiných nežádoucích účinků (viz bod „Léčba krvácení“).

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

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

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se podání další dávky rivaroxabanu odložit, nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má biologický poločas asi 5 až 13 hodin (viz bod 5.2). Léčba má 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, náhrada tekutin

a zajištění hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

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

Protamin-sulfát a vitamin K podle všeho nebudou ovlivňovat antikoagulační aktivitu rivaroxabanu. U osob užívajících rivaroxaban jsou omezené zkušenosti s použitím kyseliny tranexamové a neexistují zkušenosti s použitím kyseliny aminokaproové a aprotininu. Neexistuje ani vědecké zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémového hemostatika desmopresinu u osob užívajících rivaroxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u rivaroxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

Kyselina acetylsalicylová

Rozlišuje se chronické předávkování kyselinou acetylsalicylovou převážně s poruchami centrální nervové soustavy, jako je ospalost, závratě, zmatenost nebo nauzea („salicylismus“), a akutní intoxikace.

U akutní intoxikace kyselinou acetylsalicylovou převládá závažná acidobazická nerovnováha. I v rozmezí terapeutických dávek dochází v důsledku zvýšené dechové frekvence k respirační alkalóze. Ta je kompenzována zvýšeným vylučováním hydrogenuhličitanu ledvinami, čímž se normalizuje pH krve. Při toxických dávkách již tato kompenzace není dostatečná a pH a koncentrace hydrogenuhličitanů v krvi klesají. Koncentrace PCO₂ v plazmě může být někdy normální. Zdá se, že jde o metabolickou acidózu. Ve skutečnosti se však jedná o kombinaci respirační a metabolické acidózy. Důvody jsou: omezené dýchání z toxických dávek, hromadění kyselin, částečně v důsledku sníženého vylučování ledvinami (mimo jiné kyseliny sírové a fosforečné a také kyseliny salicylové, mléčné, acetyloctové) v důsledku poruchy metabolismu sacharidů. Vzniká tak elektrolytová nerovnováha. Dochází ke ztrátám většího množství draslíku.

Příznaky akutní intoxikace

Příznaky mírnější akutní intoxikace (200–400 µg/ml): Kromě poruch acidobazické rovnováhy a rovnováhy elektrolytů (např. ztráta draslíku), hypoglykémie, kožních erupcí a gastrointestinálního krvácení byly hlášeny hyperventilace, zvonění v uších, nauzea, zvracení, porucha zraku a sluchu, bolesti hlavy, závratě a zmatenost.

V případě těžké intoxikace (nad 400 µg/ml) se může objevit delirium, třes, dušnost, pocení, exsikóza, hypertermie a kóma.

Pokud se intoxikace ukáže jako fatální, je příčinou smrti obvykle respirační selhání.

Léčba intoxikace

Možnosti léčby intoxikace kyselinou acetylsalicylovou závisí na rozsahu, stadiu a klinických příznacích intoxikace. Jsou v souladu s obvyklými opatřeními pro snížení absorpce léčivé látky a kontrolu

rovnováhy tekutin a elektrolytů a poruchy regulace teploty a dýchání. Prioritou jsou opatření k urychlení clearance a navrácení acidobazické a elektrolytové rovnováhy do normálu. Kromě použití infuzních roztoků hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného se podávají také diuretika. Moč by měla mít zásaditou reakci, aby se zvýšila úroveň ionizace salicylátů a snížila se tak rychlost redifúze v tubulech.

Velmi se doporučuje kontrola koncentrací v krvi (pH, PCO₂, hydrogenuhličitan, draslík atd.). V závažných případech může být nutná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, antiagregancia s výjimkou heparinu, ATC kód: B01AF051

Přípravek Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky k zabránění aterotrombotickým příhodám kombinuje dva antitrombotické přípravky.

Mechanismus účinku

Rivaroxaban

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

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová má ireverzibilní antiagregační účinek. Tohoto účinku je dosaženo acetylací cyklooxygenázy. Tvorba tromboxanu A₂ (prostaglandinu, který podporuje agregaci trombocytů a má vazokonstrikční účinky) v trombocytech je tak ireverzibilně inhibována. Jedná se o trvalý účinek, který obvykle přetrvává po celou dobu 8denního života trombocytu.

Kyselina acetylsalicylová paradoxně také inhibuje tvorbu prostacyklinu (prostaglandinu s antiagregačními a zároveň vazodilatačními účinky) v endoteliálních buňkách cévních stěn. Tento účinek je dočasný.

Jakmile se kyselina acetylsalicylová vyplavuje z krve, prostacyklin se v jáderných endoteliálních buňkách opět tvoří.

V důsledku toho kyselina acetylsalicylová při nízkých dávkách podávaných jednou denně (< 100 mg/den) blokuje tromboxan A₂ v trombocytech, aniž by výrazně narušila produkci prostacyklinu.

Farmakodynamické účinky

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

V klinické farmakologické studii sledující reverzi farmakodynamiky rivaroxabanu u zdravých dospělých subjektů (n = 22) byl hodnocen účinek jednorázových dávek (50 IU/kg) u dvou rozdílných

typů PCC, 3faktorového PCC (faktory II, IX a X) a 4faktorového PCC (faktory II, VII, IX a X). Třífaktorový PCC redukoval průměrnou hodnotu PT času (protrombinového času) při použití reagensie Neoplastin přibližně o 1,0 sekundy během 30 minut ve srovnání s přibližně 3,5 sekundami pozorovanými u 4faktorového PCC. Naproti tomu 3faktorový PCC měl větší a rychlejší celkový efekt na zvrácení změny tvorby endogenního trombinu než 4faktorový 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 analýz stanovujících inhibici aktivity faktoru Xa (viz bod 5.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

S přípravkem Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky nebyla provedena žádná terapeutická klinická studie, byla však prokázána bioekvivalence přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky se souběžně podávaným rivaroxabanem a kyselinou acetylsalicylovou (klinická studie PAO-P8-022) (FK parametry viz bod 5.2). Prokázání farmakodynamického účinku přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky bylo založeno na náhradním markeru, a to inhibici syntézy tromboxanu B₂ (TxB₂), který je považován za všeobecně uznávaný náhradní ukazatel agregace trombocytů a také účinnosti v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

FD ekvivalence přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky se souběžně podávanými tabletami rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové (klinická studie PAO-P8-022)

Primárním farmakodynamickým (PD) cílem této klinické studie bylo prokázat ekvivalenci po opakovaném perorálním podání dávky mezi přípravkem Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky a jednotlivými tabletami kyseliny acetylsalicylové podávanými souběžně s rivaroxabanem, a to na základě hladin náhradního markeru tromboxanu B₂ (TxB₂). V této klinické studii bylo 41 zdravých subjektů léčeno hodnoceným přípravkem (1× přípravek Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky) podávaným dvakrát denně (s odstupem přibližně 12 hodin) po dobu 8 po sobě následujících dnů (celkem 16 podání). 42 zdravých subjektů (včetně 10 obézních) bylo léčeno referenčním přípravkem -1 (1× 2,5 mg rivaroxabanu potahované tablety) podávaným dvakrát denně po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, ráno a večer (s odstupem přibližně 12 hodin), celkem 16 podání, a referenčním přípravkem -2 (1× 100mg tableta kyseliny acetylsalicylové) podávaná jednou denně ráno po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, celkem 8 podání. Při ranním podávání léku byly přípravky referenční přípravek-1 a referenční přípravek-2 podávány souběžně.

Pro prokázání terapeutické ekvivalence byly po 8 po sobě jdoucích dnech podávání odhadnuty následující FD parametry:

- Koncentrace TxB₂ po 24 hodinách (C₂₄) (tabulka 2),
- plocha pod křivkou koncentrace v čase pro TxB₂ od času nula do 24 hodin (AUC₀₋₂₄) (tabulka 2),
- Reakce subjektů na léčbu (hodnocený nebo referenční přípravek) (tabulka 3).

Tabulka 2: Srovnání statistických výsledků pro TxB₂ po 8 po sobě následujících dnech podávání (PAO P8-022)

| Parametr | Geometrické průměry získané metodou nejmenších čtverců ^a | | 95% intervaly spolehlivosti (%) | | |
|---------------------|---|---|---------------------------------|-------|-------|
| | Léčba-3 (hodnocený přípravek) n = 38 | Léčba-4 (referenční přípravek) n = 40 | Poměr (%) | dolní | horní |
| C ₂₄ | 2,41 | 4,45 | 54,19 | 49,07 | 59,86 |
| AUC ₀₋₂₄ | 25,54 | 41,48 | 61,56 | 55,00 | 68,91 |

^a jednotky jsou ng/ml pro C₂₄ a ng×h/ml pro AUC₂₄

Odhad hranice ekvivalence byl založen na cílovém terapeutickém rozmezí hodnot náhradního markeru TxB₂ (1 ng/ml až 10 ng/ml), což odpovídá inhibici TxB₂ > 97 %. Po 8 po sobě jdoucích dnech podávání se horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (IS) vypočtená z exponenciálně ln-transformovaných parametrů C₂₄ v hodnocené skupině a v referenční skupině pohybovala v rámci terapeutického cíle (< 10 ng/ml) s hodnotami 2,59 ng/ml, resp. 4,77 ng/ml (viz tabulka 2).

Po 8 po sobě následujících dnech podávání jsou poměry hodnocený přípravek/referenční přípravek (95% CI) 54,19 % (49,07–59,86 %) pro C₂₄ a 61,56 % (55,00–68,91 %) pro AUC₂₄. Statistické výsledky naznačují, že poměry hodnocený přípravek/referenční přípravek geometrických průměrů získaných metodou nejmenších čtverců a 95% CI pro C₂₄ a AUC₀₋₂₄ byly v mezích ekvivalence (viz tabulka 2). Na základě srovnatelných výsledků hladin náhradního markeru TxB₂ je hodnocený přípravek hodnocen jako terapeuticky ekvivalentní referenčnímu přípravku podávanému za podmínek nalačno zdravým dospělým subjektům a subjektům s obezitou.

Byla také vyhodnocena a kategorizována reakce subjektů na léčbu (hodnocenou nebo referenční). Subjekty byly kategorizovány jako respondéři (inhibice jako úspěšná léčba: I₂₄ > 97 %, respondéři s neúplnou inhibicí: I₂₄ ≥ 95 % a ≤ 97 %), nebo non-respondéři (inhibice jako neúspěšná léčba: I₂₄ < 95 %) (tabulka 3).

V tabulce 3 je uveden souhrn odpovědí subjektů na ASA po 8denním perorálním podávání FDC přípravku (hodnocený přípravek - podáván BID) a současném podávání rivaroxabanu (BID) a kyseliny acetylsalicylové (100 mg QD) na základě kategorií inhibice náhradního markeru TxB₂.

Tabulka 3: Souhrn odpovědí subjektů 8. den po podání více dávek – farmakodynamická populace (PAO P8-022)

| | Léčba | | | |
|---|--|--------|---|-------|
| | Léčba-3 (hodnocený přípravek) N = 42 | | Léčba-4 (referenční přípravek) N = 42 | |
| Míra odpovědi | n | (%) | n | (%) |
| Respondéři (I ₂₄ > 97 %) | 40 | 100,00 | 41 | 97,62 |
| Respondéři s neúplnou inhibicí (I ₂₄ ≥ 95 % a ≤ 97 %) | 0 | 0,00 | 1 | 2,38 |
| Non-respondéři (I ₂₄ < 95 %) | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |

Po 8 dnech podávání reagovaly všechny subjekty (100 %) na hodnocený přípravek ($I_{24} > 97$ %) a 41 ze 42 subjektů (97,62 %) reagovalo na referenční přípravek ($I_{24} > 97$ %), což naznačuje stejný stupeň inhibice mezi hodnoceným a referenčním přípravkem (viz tabulka 3).

Přípravek Xanirva Duo prokázal podobný terapeutický účinek, pokud jde o prevenci aterotrombotických příhod (prostřednictvím náhradního markeru TxB₂), ve srovnání se standardní léčbou, tj. současným podáváním rivaroxabanu a ASA, a to i přes rozdíl v dávkování složky ASA (dvakrát denně vs. jednou denně).

Rivaroxaban

AKS

Klinický program rivaroxabanu byl koncipován tak, aby byla prokázána účinnost rivaroxabanu při prevenci úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, infarktu myokardu (IM) nebo cévní mozkové příhody u subjektů s nedávným AKS (infarktem myokardu s elevací segmentu ST [STEMI], infarktem myokardu bez elevace segmentu ST [NSTEMI] nebo nestabilní angina pectoris [NSAP]). V pivotním dvojité zaslepené klinické studii ATLAS ACS 2 TIMI 51 bylo 15 526 pacientů náhodně zařazeno v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří léčebných skupin: skupiny užívající rivaroxaban 2,5 mg perorálně dvakrát denně, skupiny užívající rivaroxaban 5 mg perorálně dvakrát denně nebo do skupiny užívající placebo dvakrát denně spolu s ASA samotnou nebo s ASA plus thienopyridin (klopidogrel nebo tiklopidin). Pacienti s AKS ve věku do 55 let měli buď diabetes mellitus, nebo prodělali infarkt myokardu. Medián léčby byl 13 měsíců a celková doba trvání léčby byla téměř 3 roky. 93,2 % pacientů užívalo souběžně ASA plus thienopyridin a 6,8 % pouze ASA. Z pacientů, kteří užívali duální antiagregační léčbu, užívalo 98,8 % klopidogrel, 0,9 % tiklopidin a 0,3 % prasugrel. Pacienti obdrželi první dávku rivaroxabanu nejméně za 24 hodin a nejvýše za 7 dní (průměrná hodnota 4,7 dne) po přijetí do nemocnice, vždy však co nejdříve po stabilizaci příhody AKS, včetně revaskularizačních zákroků, a v době obvyklého ukončení parenterální antikoagulační léčby.

Oba dávkovací režimy 2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně a 5 mg rivaroxabanu dvakrát denně byly účinné při dalším snižování incidence kardiovaskulárních příhod na pozadí standardní antiagregační léčby. V režimu s podáváním 2,5 mg dvakrát denně byla snížena mortalita a prokázalo se, že při nižším dávkování bylo riziko krvácení nižší. Proto se dávka rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně souběžně podávaných s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin doporučuje jako prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po AKS se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Ve srovnání s placebem rivaroxaban významně snížil primární složený cílový parametr úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Prospěch byl dán redukcí výskytu úmrtí z KV příčin a infarktu myokardu a objevil se brzy s konstantním léčebným účinkem během celého léčebného období (viz tabulka 5 a graf 1). Také první sekundární cílový parametr (úmrtí ze všech příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) byl významně snížen. Další retrospektivní analýza prokázala nominální významné snížení incidence trombózy stentu v porovnání s placebem (viz tabulka 4). Míry výskytu hlavního bezpečnostního ukazatele (závažné krvácivé příhody dle TIMI nesouvisející s koronárním arteriálním bypassesem CABG) byly vyšší u pacientů léčených rivaroxabanem než u pacientů užívajících placebo (viz tabulka 6). Míry výskytu pro komponenty fatální krvácivé příhody, hypotenze vyžadující léčbu intravenózními ionotropními látkami a chirurgický zákrok kvůli probíhajícímu krvácení byly u rivaroxabanu a placeba srovnatelné.

V tabulce 5 jsou uvedeny výsledky účinnosti u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI). Bezpečnostní výsledky v této podskupině pacientů podstupujících PCI byly srovnatelné s celkovými bezpečnostními výsledky.

80 % studijní populace tvořili pacienti se zvýšenými biomarkery (troponin nebo CK-MB) a bez předchozí cévní mozkové příhody / TIA. Výsledky této skupiny byly také konzistentní s celkovými výsledky týkajícími se účinnosti a bezpečnosti.

Tabulka 4: Výsledky týkající se účinnosti z klinické studie fáze 3 ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Hodnocená populace | Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem ^{a)} | |
|--|---|-------------------------------|
| Léčebná dávka | Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N = 5 114 n (%) Poměr rizik (HR) (95% CI) p-hodnota b) | Placebo N = 5 113 n (%) |
| Úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda | 313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020* | 376 (7,4 %) |
| Úmrtí ze všech příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda | 320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016* | 386 (7,5 %) |
| Úmrtí z KV příčin | 94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002** | 143 (2,8 %) |
| Úmrtí ze všech příčin | 103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0 %) |
| Infarkt myokardu | 205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5 %) |
| Cévní mozková příhoda | 46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8 %) |
| Trombóza stentu | 61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033** | 87 (1,7 %) |

a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

* statisticky superiorní

** nominálně významné

Tabulka 5: Výsledky týkající se účinnosti z klinické studie fáze 3 ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacientů podstupujících PCI

| Hodnocená populace | Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem podstupující PCI ^{a)} |
|--------------------|---|
|--------------------|---|

| Léčebná dávka | Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N = 3 114, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)} | Placebo N = 3 096 n (%) |
|--|--|--|
| Úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda | 153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572 | 165 (5,3 %) |
| Úmrtí z KV příčin | 24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013** | 45 (1,5 %) |
| Úmrtí ze všech příčin | 31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053 | 49 (1,6 %) |
| Infarkt myokardu | 115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829 | 113 (3,6 %) |
| Cévní mozková příhoda | 27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360 | 21 (0,7 %) |
| Trombóza stentu | 47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026** | 71 (2,3 %) |

a) modifikovaná intent-to-treat analýza (intent-to-treat celková analýza pro trombózu stentu)

b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota

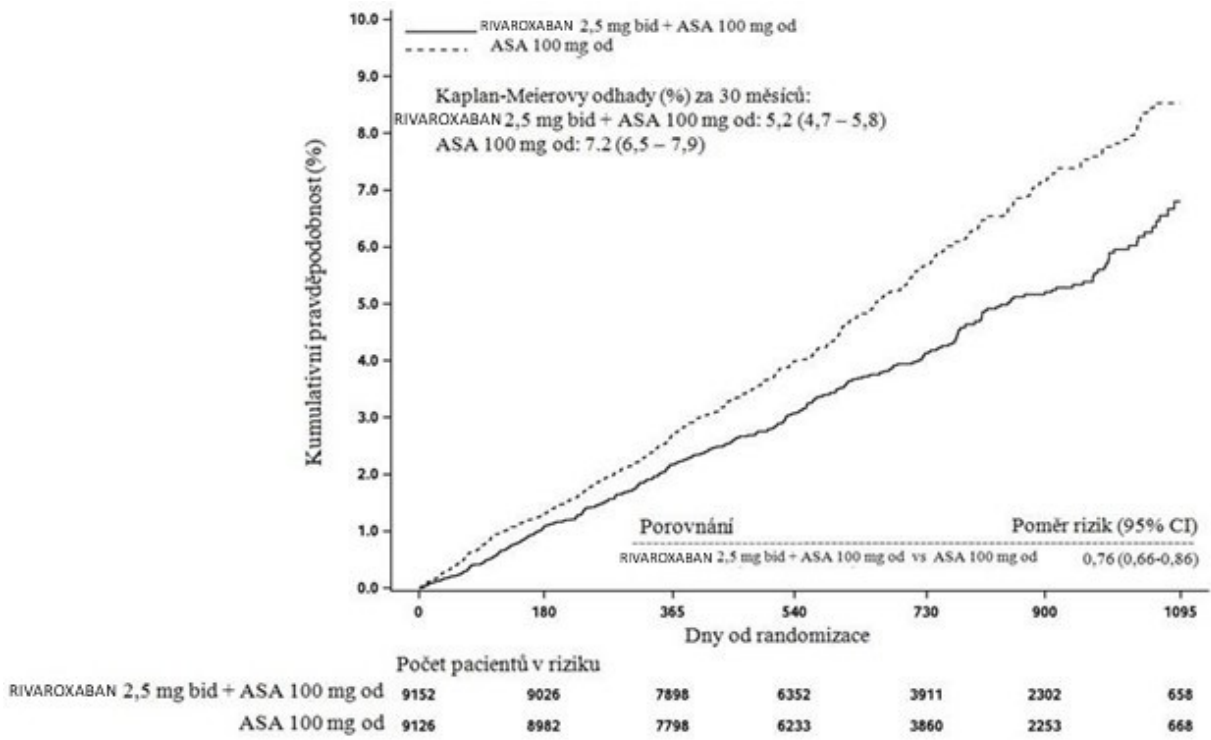
** nominálně významné

Tabulka 6: Bezpečnostní výsledky z klinické studie fáze 3 ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Hodnocená populace | Pacienti s nedávným akutním koronárním syndromem ^{a)} | |
|--|--|--|
| Léčebná dávka | Rivaroxaban 2,5 mg, dvakrát denně, N = 5 115, n (%) HR (95% CI) p-hodnota ^{b)} | Placebo N = 5 125 n (%) |
| Závažné krvácivé příhody podle TIMI nesouvisející s CABG | 65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001* | 19 (0,4 %) |
| Fatální krvácivé příhody | 6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2 %) |
| Symptomatické intrakraniální krvácení | 14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hypotenze vyžadující léčbu intravenózními ionotropními látkami | 3 (0,1 %) | 3 (0,1 %) |
| Chirurgický zákrok kvůli pokračujícímu krvácení | 7 (0,1 %) | 9 (0,2 %) |
| Transfuze 4 nebo více krevních jednotek za 48 hodin | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

- a) populace pro hodnocení bezpečnosti, užívající léčbu
- b) oproti placebo; Log-Rank p-hodnota
- * statisticky významné

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



ICHS/PAD

Klinická studie COMPASS fáze 3 (27 395 pacientů, 78,0 % mužů a 22,0 % žen) prokázala účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v prevenci složeného parametru sestávajícího z úmrtí z KV příčin, IM a cévní mozkové příhody u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS nebo symptomatickým PAD. Medián doby sledování pacientů byl 23 měsíců, maximum bylo 3,9 roku.

Subjekty bez kontinuální potřeby léčby inhibitorem protonové pumpy byly randomizováni k podávání pantoprazolu nebo placebo. Všichni pacienti byli následně randomizováni k podávání rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně / ASA 100 mg jednou denně, rivaroxabanu 5 mg dvakrát denně nebo ASA 100 mg jednou denně a jejich odpovídajícího placebo v poměru 1 : 1 : 1.

Pacienti s ICHS měli ICHS s postižením více cév a/nebo předchozí IM. U pacientů ve věku < 65 let byla vyžadována ateroskleróza nejméně dvou cévních povodí nebo nejméně dva další kardiovaskulární rizikové faktory.

U pacientů s PAD byly provedeny zákroky, jako např. bypass nebo perkutánní transluminální angioplastika nebo amputace končetiny nebo chodidla pro arteriální onemocnění nebo měli pacienti intermitentní klaudikaci s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny nebo předchozí revaskularizaci karotidy nebo asymptomatickou stenózu karotidy $\geq 50\%$.

Vylučující kritéria zahrnovala potřebu duální antiagregační léčby nebo antiagregační léčby jiné než ASA nebo perorální antikoagulační léčby, pacienty s vysokým rizikem krvácení, pacienty se srdečním selháním s ejekční frakcí < 30 % nebo třídy III nebo IV dle New York Heart Association, pacienty s jakýmkoli typem ischemického, nelakunárního typu cévní mozkové příhody během předchozího 1 měsíce nebo s anamnézou hemoragického nebo lakunárního typu cévní mozkové příhody.

Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně byl ve srovnání s ASA 100 mg superiorní ve snížení primárního kompozitního výsledku sestávajícího z úmrtí z KV příčin, IM a cévní mozkové příhody (viz tabulka 7 a obrázek 2).

U pacientů léčených rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně došlo ve srovnání s pacienty, kteří užívali ASA 100 mg, k významnému zvýšení příhod primárního cíle týkajícího se bezpečnosti (příhody závažného krvácení podle modifikované ISTH klasifikace) (viz tabulka 8).

U primárního cíle týkajícího se účinnosti byl pozorovaný přínos rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně plus ASA 100 mg jednou denně ve srovnání s ASA 100 mg jednou denně s HR=0,89 (95% CI 0,7–1,1) u pacientů ve věku ≥ 75 let (incidence: 6,3 % vs. 7,0 %) a s HR=0,70 (95 % CI 0,6–0,8) u pacientů ve věku < 75 let (3,6 % vs. 5,0 %). U závažného krvácení pod modifikované ISTH klasifikace bylo pozorováno zvýšení rizika s HR=2,12 (95% CI 1,5–3,0) u pacientů ve věku ≥ 75 let (5,2 % vs. 2,5 %) a s HR=1,53 (95% CI 1,2–1,9) u pacientů ve věku < 75 let (2,6 % vs. 1,7 %).

Přidání 40 mg pantoprazolu jednou denně k antitrombotické hodnocené medikaci u pacientů bez klinické potřeby inhibitoru protonové pumpy neprokázalo žádný přínos v prevenci příhod v horní části gastrointestinálního traktu (tj. kompozitu sestávajícího z krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, ulcerace v horní části gastrointestinálního traktu nebo obstrukce nebo perforace v horní části gastrointestinálního traktu). Incidence příhod v horní části gastrointestinálního traktu byla

0,39/100 pacientoroků ve skupině s pantoprazolem v dávce 40 mg podávaným jednou denně
a 0,44/100 pacientoroků ve skupině s placebem podávaným jednou denně.

Tabulka 7: Výsledky týkající se účinnosti z klinické studie fáze 3 COMPASS

| Hodnocená populace | Pacienti s ICHS/PAD ^{a)} | | | | | |
|--|---|--------|--------------------------------------|--------|-------------------|-------------------------|
| Léčebná dávka | Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 9 152 | | ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 | | | |
| | Pacienti s příhodami | KM % | Pacienti s příhodami | KM % | HR (95% CI) | p-hodnota ^{b)} |
| Cévní mozková příhoda, IM nebo úmrtí z KV příčin | 379 (4,1 %) | 5,20 % | 496 (5,4 %) | 7,17 % | 0,76 (0,66; 0,86) | p = 0,00004* |
| - Cévní mozková příhoda | 83 (0,9 %) | 1,17 % | 142 (1,6 %) | 2,23 % | 0,58 (0,44; 0,76) | p = 0,00006 |
| - IM | 178 (1,9 %) | 2,46 % | 205 (2,2 %) | 2,94 % | 0,86 (0,70; 1,05) | p = 0,14458 |
| - Úmrtí z KV příčin | 160 (1,7 %) | 2,19 % | 203 (2,2 %) | 2,88 % | 0,78 (0,64; 0,96) | p = 0,02053 |
| Mortalita ze všech příčin | 313 (3,4 %) | 4,50 % | 378 (4,1 %) | 5,57 % | 0,82 (0,71; 0,96) | |
| Akutní končetinová ischemie | 22 (0,2 %) | 0,27 % | 40 (0,4 %) | 0,60 % | 0,55 (0,32; 0,92) | |

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

* Snížení primárního cíle týkajícího se účinnosti bylo statisticky superiorní.

CI: interval spolehlivosti; KM %: Kaplanovy-Meierovy odhady kumulativní incidence (rizika) za 900 dnů; KV: kardiovaskulární; IM: infarkt myokardu

Tabulka 8: Výsledky týkající se bezpečnosti klinické studie fáze 3 COMPASS

| Hodnocená populace | Pacienti s ICHS/PAD ^{a)} | | |
|--------------------|---|--|---|
| Dávkování | Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně, N = 9 152 n (kum. riziko %) | ASA 100 mg jednou denně N = 9 126 n (kum. riziko %) | Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ^{b)} |

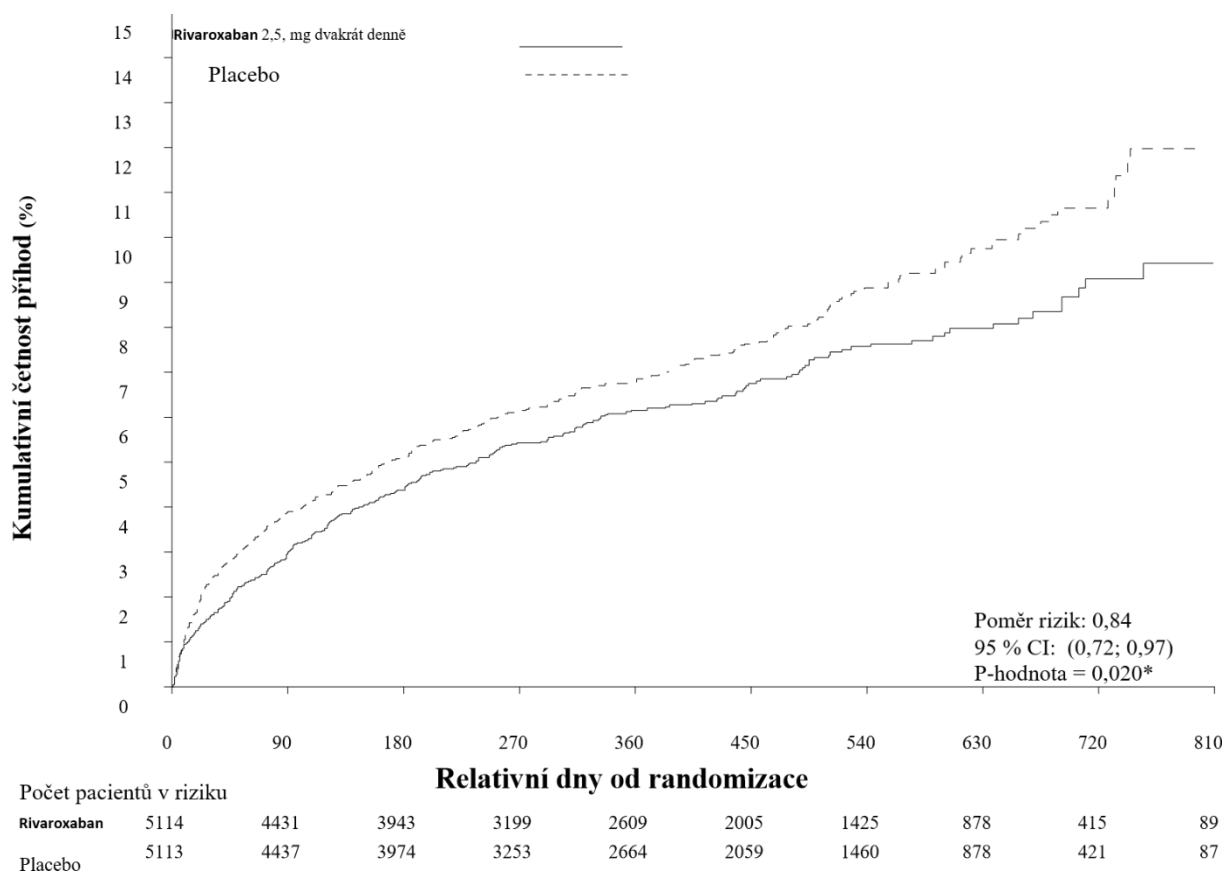
| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------------------------|
| Závažné krvácení podle modifikované klasifikace ISTH | 288 (3,9 %) | 170 (2,5 %) | 1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001 |
| - Příhoda fatálního krvácení | 15 (0,2 %) | 10 (0,2 %) | 1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164 |
| - Symptomatické krvácení do kritického orgánu (nefatální) | 63 (0,9 %) | 49 (0,7 %) | 1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679 |
| - Krvácení do operačního místa vyžadující reoperaci (nefatální, ne do kritického orgánu) | 10 (0,1 %) | 8 (0,1 %) | 1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119 |
| - Krvácení vedoucí k hospitalizaci (nefatální, ne do kritického orgánu, nevyžadující reoperaci) | 208 (2,9 %) | 109 (1,6 %) | 1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001 |
| - s přenocováním | 172 (2,3%) | 90 (1,3%) | 1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001 |
| - bez přenocování | 36 (0,5%) | 21 (0,3%) | 1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983 |
| Závažné krvácení do zažívacího traktu | 140 (2,0%) | 65 (1,1%) | 2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001 |
| Závažné nitrolební krvácení | 28 (0,4%) | 24 (0,3%) | 1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858 |

a) soubor pro intention-to-treat analýzu, primární analýzy

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-hodnota

CI: interval spolehlivosti; kum. riziko: kumulativní incidence (riziko) (Kaplan-Meierovy odhady) za 30 měsíců; ISTH: Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis);

Obrázek 2: Doba do prvního výskytu primárního výsledku týkajícího se účinnosti (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) v klinické studii COMPASS



bid: dvakrát denně; od: jednou denně; CI: interval spolehlivosti

Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD

V pivotalní, dvojité zaslepené, klinické studii fáze 3 **VOYAGER PAD** bylo 6 564 pacientů po nedávném úspěšném revaskularizačním zákroku na dolní končetině (chirurgickém nebo endovaskulárním včetně hybridních postupů) z důvodu symptomatického PAD náhodně přiřazeno do jedné ze dvou skupin antitrombotické léčby: rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně nebo ASA 100 mg jednou denně, a to v poměru 1 : 1. Pacienti mohli navíc užívat standardní dávku klopidogrelu jednou denně po dobu až 6 měsíců. Cílem klinické studie bylo prokázat účinnost a bezpečnost rivaroxabanu plus ASA v prevenci infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, úmrtí z KV příčin, akutní končetinové ischemie nebo závažné amputace na základě cévní etiologie u pacientů po nedávných úspěšných revaskularizačních výkonech na dolních končetinách z důvodu symptomatického PAD. Do klinické studie byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 50 let s dokumentovaným středně těžkým až těžkým, symptomatickým aterosklerotickým PAD na dolních končetinách prokázaným všemi následujícími metodami: klinicky (tj. funkčním omezením), anatomicky (tj. průkaz PAD distálně od externí ilické tepny na zobrazovacím vyšetření) a hemodynamicky (index kotník-paže [ABI] $\leq 0,80$ nebo index palec-paže [TBI] $\leq 0,60$ u pacientů bez předchozí revaskularizace končetin, nebo ABI $\leq 0,85$ nebo TBI $\leq 0,65$ u pacientů s předchozí revaskularizací končetin). Vyloučení byli pacienti, kteří potřebovali duální antiagregační léčbu po > 6 měsíců nebo jakoukoli další antiagregační léčbu jinou než ASA a klopidogrel nebo perorální antikoagulační léčbu, a také pacienti s intrakraniálním krvácením, cévní mozkovou příhodou nebo TIA v anamnéze nebo pacienti s eGFR < 15 ml/min.

Průměrná doba sledování byla 24 měsíců a maximální doba sledování byla 4,1 roku. Průměrný věk zařazených pacientů byl 67 let a 17 % pacientů bylo starších 75 let. Medián doby od indexového revaskularizačního výkonu do zahájení hodnocené léčby byl v celé populaci 5 dní (6 dní po

chirurgické a 4 dny po endovaskulární revaskularizaci včetně hybridních výkonů). Celkem 53,0 % pacientů užívalo krátkodobou léčbu klopidogrelem s mediánem trvání 31 dní. Podle protokolu klinické studie bylo možné zahájit léčbu co nejdříve, nejpozději však 10 dní po úspěšném revaskularizačním výkonu, na jehož základě byl pacient vhodný pro zařazení do klinické studie, a po zajištění hemostázy.

Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně prokázal superioritu ve snížení primárního kompozitního výsledku složeného z infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, úmrtí z KV příčin, akutní končetinová ischemie a závažné amputace cévní etiologie ve srovnání se samotnou ASA (viz tabulka 9). Primární výsledek týkající se bezpečnosti, závažné krvácivé příhody dle klasifikace TIMI, byl u pacientů léčených rivaroxabanem a ASA numericky vyšší v porovnání s ASA samotnou, přičemž nedošlo k nárůstu fatálních nebo intrakraniálních krvácení (viz tabulka 10).

Sekundární výsledky týkající se účinnosti byly testovány v předem specifikovaném hierarchickém pořadí (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky týkající se účinnosti z klinické studie fáze 3 VOYAGER PAD

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

^{a)} Soubor pro analýzu intention-to-treat, primární analýzy; posouzené výběrem ICAC.

- ^{b)} Kompozitní parametr sestávající z infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody, úmrtí z KV příčin (úmrtí z KV příčin a neznámá příčina úmrtí), ALI a závažné amputace cévní etiologie.
- ^{c)} V úvahu se bere pouze první výskyt analyzované výsledné příhody v rámci rozsahu údajů od subjektu.
- ^{d)} HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.
- ^{e)} Jednostranná p-hodnota je založena na log-rank testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.
- ^{f)} Akutní ischemie končetiny je definována jako náhlé významné zhoršení perfuze končetiny, buď s novým pulzním deficitem, nebo vyžadující terapeutický zásah (tj. trombolýzu nebo trombektomii nebo urgentní revaskularizaci) a vedoucí k hospitalizaci.
- * Pokles výsledku týkajícího se účinnosti byl statisticky signifikantní.
- ALI: akutní ischemie končetiny; CI: interval spolehlivosti; IM: infarkt myokardu; KV: kardiovaskulární; ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.

Tabulka 10: Výsledky týkající se bezpečnosti z klinické studie fáze 3 VOYAGER PAD

| Hodnocená populace | Pacienti po nedávné revaskularizaci dolní končetiny z důvodu symptomatického PAD ^{a)} | | |
|---|---|--|--|
| Léčebná dávka | Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA 100 mg jednou denně N = 3 256 n (kum. riziko %) ^{b)} | ASA 100 mg jednou denně N = 3 248 n (kum. riziko %) ^{b)} | Poměr rizik (95% CI) ^{c)} p-hodnota ^{d)} |
| Závažné krvácení podle TIMI (CABG/non-CABG) | 62 (1,9 %) | 44 (1,4 %) | 1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695 |
| - Fatální krvácení | 6 (0,2 %) | 6 (0,2 %) | 1,02 (0,33; 3,15) |
| - Intrakraniální krvácení | 13 (0,4 %) | 17 (0,5 %) | 0,78 (0,38; 1,61) |
| - Zjevné krvácení související s poklesem Hb \geq 5 g/dl / hematokritu \geq 15 % | 46 (1,4 %) | 24 (0,7 %) | 1,94 (1,18; 3,17) |
| Závažné krvácení podle ISTH | 140 (4,3 %) | 100 (3,1 %) | 1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068 |
| - Fatální krvácení | 6 (0,2 %) | 8 (0,2 %) | 0,76 (0,26; 2,19) |
| - Nefatální krvácení do kritického orgánu | 29 (0,9 %) | 26 (0,8 %) | 1,14 (0,67; 1,93) |
| Klinicky významné nezávažné krvácení podle ISTH | 246 (7,6 %) | 139 (4,3 %) | 1,81 (1,47; 2,23) |

^{a)} Soubor pro analýzu bezpečnosti (všechny randomizované subjekty s nejméně jednou dávkou hodnoceného přípravku), ICAC: nezávislý výbor pro klinické posuzování.

^{b)} n = počet subjektů s příhodami, N = počet subjektů s rizikem, % = 100 * n/N, n/100pacientoroků = poměr počtu subjektů s příhodami / kumulativní doba s rizikem.

- c) HR (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako jedinou kovariátou.
- d) Oboustranná p-hodnota je založena na log rank-testu stratifikovaném podle typu zákroku a užívání klopidogrelu s léčbou jako faktorem.

ICHS se srdečním selháním

Klinická studie **COMMANDER HF** zahrnuje 5 022 pacientů se srdečním selháním a významnou ICHS po hospitalizaci z důvodu dekompenzovaného srdečního selhání. Pacienti byli randomizováni do jedné z dvou léčebných skupin: léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně (n = 2 507) nebo odpovídajícím placebem (n = 2 515). Celkový medián trvání klinické studie byl 504 dnů. Pacienti museli mít symptomatické srdeční selhání po dobu nejméně 3 měsíců a ejekční frakci levé komory $\leq 40\%$ během jednoho roku před zařazením do klinické studie. Na počátku klinické studie byl medián ejekční frakce 34 % (IQR: 28 % – 38 %) a 53 % subjektů mělo srdeční selhání třídy NYHA III nebo IV.

Analýza primárního parametru účinnosti (tj. kompozitního parametru sestávajícího z úmrtí ze všech příčin, infarktu myokardu, anebo cévní mozková příhoda) neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a placebem s HR 0,94 (95% CI: 0,84–1,05), $p = 0,270$. U úmrtí ze všech příčin nebyl rozdíl v počtu příhod u pacientů léčených rivaroxabanem nebo placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 11,41 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 11,63 na 100 pacientoroků; HR 0,98; 95% CI: 0,87–1,10; $p = 0,743$). Četnost příhod infarktu myokardu u rivaroxabanu byl 2,08 na 100 pacientoroků a u placeba 2,52 na 100 pacientoroků (HR 0,83; 95% CI 0,63–1,08; $p = 0,165$) a pro cévní mozkovou příhodu u rivaroxabanu 1,08 na 100 pacientoroků a placeba 0,62 na 100 pacientoroků (HR 0,66; 95% CI: 0,47–0,95; $p = 0,023$). Hlavní výsledek týkající se cíle (tj. kompozitní parametr sestávající z fatálního krvácení nebo krvácení do kritického místa s potenciálem trvalého postižení) se vyskytl u 18 pacientů (0,7 %) na léčbě rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně a u 23 pacientů (0,9 %) na placebu (HR 0,80; 95% CI: 0,43–1,49; $p = 0,484$). Ve skupině s rivaroxabanem bylo statisticky významné zvýšení závažného krvácení podle ISTH ve srovnání s placebem (četnost příhod u rivaroxabanu 2,04 na 100 pacientoroků; četnost příhod u placeba 1,21 na 100 pacientoroků; HR 1,68; 95% CI: 1,18–2,39; $p = 0,003$).

Léčebné účinky u subpopulace pacientů s mírným a středně závažným srdečním selháním v klinické studii COMPASS byly podobné účinkům u celé hodnocené populace (viz bod ICHS/PAD).

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V jednorázové a zkřížené klinické studii s podáním více dávek byla hodnocena farmakokinetika a farmakodynamika přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky užívaného dvakrát denně ve srovnání s jednotlivými tabletami 2,5 mg rivaroxabanu užívanými dvakrát denně a 100 mg kyseliny acetylsalicylové užívanými jednou denně u zdravých subjektů a u subjektů s obezitou (viz bod 5.1).

Klinická studie prokázala, že farmakokinetika jednorázové dávky rivaroxabanové složky přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky je bioekvivalentní rivaroxabanu podávanému souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) jako jednotlivé léčivé přípravky. FD ekvivalence mezi přípravkem Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky a jednotlivými tabletami kyseliny acetylsalicylové podávanými souběžně s rivaroxabanem je uvedena v bodě 5.1.

Následující informace odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg tvrdé tobolky.

Absorpce

Rivaroxaban

Rivaroxaban se vstřebává rychle; 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 rivaroxabanu perorální absorpce téměř kompletní a perorální biologická dostupnost je vysoká (80–100 %). Užívání při jídle neovlivňuje při dávce 2,5 mg AUC ani C_{max} rivaroxabanu. Rivaroxaban 2,5 mg lze užívat při jídle nebo nezávisle na jídle.

Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu jsou až do dávky 15 mg jednou denně přibližně lineární. Variabilita farmakokinetiky rivaroxabanu je střední, s interindividuální variabilitou (CV%) v rozmezí od 30 % do 40 %.

Absorpce rivaroxabanu závisí na místě jeho uvolnění v gastrointestinálním traktu. Bylo hlášeno 29% snížení AUC a 56% snížení 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 tračnicku. Proto by se mělo zabránit podání rivaroxabanu distálně od žaludku, jelikož to může vést ke snížení absorpce a související expoziční rivaroxabanu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabanu podaného perorálně 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 klinické studie spíše aplikovatelné na nižší dávky rivaroxabanu.

Kyselina acetylsalicylová

V závislosti na galenické formulaci se kyselina acetylsalicylová po perorálním podání rychle a úplně vstřebává. Zbytková acetylová část kyseliny acetylsalicylové podléhá částečnému hydrolytickému štěpení při průchodu sliznicemi gastrointestinálního traktu.

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo po 10–20 minutách (kyselina acetylsalicylová) a 0,3–2 hodinách (celkový salicylát).

Distribuce

Rivaroxaban

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

Kyselina acetylsalicylová

Vazba na proteiny v lidské plazmě je závislá na koncentraci; byly zjištěny hodnoty 49 % až více než 70 % (kyselina acetylsalicylová) a 66 % až 98 % (kyselina salicylová).

Kyselinu salicylovou lze po perorálním podání kyseliny acetylsalicylové detekovat v mozkomíšním moku a synoviálním moku.

Kyselina salicylová prochází placentou a přechází do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Rivaroxaban

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

Rivaroxaban je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 i mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace morfolinonové skupiny a hydrolyza 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 omezoována mírou absorpce. K eliminaci rivaroxabanu z plazmy dochází s terminálním poločasem 5 až 9 hodin u mladších osob a s terminálním poločasem 11 až 13 hodin u starších osob.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová se přeměňuje na svůj hlavní metabolit, kyselinu salicylovou, před, během a po absorpci. Metabolity jsou vylučovány hlavně ledvinami.

Kromě kyseliny salicylové jsou hlavními metabolity kyseliny acetylsalicylové glycinový konjugát kyseliny salicylové (kyselina salicylurová), etherové a esterové glukuronidy kyseliny salicylové (salicylphenolický glukuronid a salicylacetylglukuronid) a kyselina gentisová produkovaná oxidací kyseliny salicylové a jejího glycinového konjugátu.

Kinetika eliminace kyseliny salicylové je do značné míry závislá na dávce, protože kapacita metabolismu kyseliny salicylové je omezená (eliminační poločas kolísá mezi 2 a 30 hodinami). Eliminační poločas kyseliny acetylsalicylové je pouze několik minut. Eliminační poločas kyseliny salicylové je 2 hodiny po dávce 0,5 g kyseliny acetylsalicylové a 4 hodiny po 1 g. Zvyšuje se na 20 hodin po jednorázové dávce 5 g.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Klinické studie prokázaly, že mezi muži a ženami není žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice a farmakodynamice rivaroxabanu.

Starší populace

Na základě provedené klinické studie vykazovali starší pacienti vyšší plazmatické koncentrace rivaroxabanu než mladší, se střední hodnotou AUC přibližně 1,5krát vyšší, hlavně vzhledem ke snížené (zdánlivé) celkové a ledvinové clearance. Žádná úprava dávky není nutná.

Různé kategorie tělesné hmotnosti

Klinické studie ukázaly, že extrémní v tělesné hmotnosti (< 50 kg nebo > 120 kg) mají pouze malý vliv na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (méně než 25 %). Žádná úprava není dávky nutná.

Rozdíly mezi etnickými skupinami

Na základě výsledků provedené klinické studie nebyly ve farmakokinetice a farmakodynamice rivaroxabanu zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly mezi etniky u pacientů z řad bělochů, Afroameričanů, Hispánců, Japonců ani Číňanů.

Porucha funkce jater

Výsledky klinických studií ukázaly, že pacienti s cirhózou s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) vykazovali pouze menší změny ve farmakokinetice rivaroxabanu (v průměru 1,2násobný nárůst AUC rivaroxabanu) a výsledky byly téměř srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých pacientů. U pacientů trpících cirhózou se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) střední AUC rivaroxabanu významně stoupla – 2,3krát v porovnání se zdravými subjekty. AUC nevázané látky stoupla 2,6krát. U těchto pacientů dochází ke snížení renální eliminace rivaroxabanu, podobně jako u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. O účinku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Inhibice aktivity faktoru Xa byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena 2,6krát. Prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 2,1krát. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater byli na rivaroxaban citlivější a vztah mezi koncentrací a PT měl tak strmější průběh. Rivaroxaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů s cirhózou se třída B a C dle Childa a Pugh (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Klinická studie ukázala, že došlo k nárůstu expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. U osob s lehkou (clearance kreatininu 50–80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin byly plazmatické koncentrace rivaroxabanu (AUC) zvýšeny 1,4-, 1,5- resp. 1,6krát. Odpovídající zesílení farmakodynamických účinků bylo výraznější. U osob s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková inhibice aktivity faktoru Xa ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena 1,5-, 1,9- resp. 2,0krát; prodloužení PT bylo obdobně zvýšeno 1,3-, 2,2- a 2,4krát. O použití u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nejsou žádné údaje.

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

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

Farmakokinetické údaje u pacientů

U pacientů užívajících rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně jako prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s aAKS byl geometrický průměr koncentrace (90% predikční interval) 2–4 h a asi 12 h po podání dávky (představující zhruba maximální a minimální koncentrace během dávkovacího intervalu) 47 (13–123) a 9,2 (4,4–18) µg/l.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Po podání velkého rozmezí dávek (5–30 mg dvakrát denně) byl hodnocen farmakokinetický a farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací rivaroxabanu a několika cílovými

FD parametry (inhibice aktivity 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 reagentie Neoplastin byl výchozí PT asi 13 sekund a směrnice přibližně 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky FK/FD analýz v klinických studiích fáze 2 a 3 byly v souladu s údaji získanými u zdravých subjektů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xanirva Duo 2.5 mg/50 mg tvrdé tobolky nebyly stanoveny u dětí a dospívajících do 18 let věku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie používající v současnosti uznávané standardy pro hodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj nejsou k dispozici.

Studie s rivaroxabanem u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu. Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že rivaroxaban je vylučován do mateřského mléka. Ve studii samčí a samičí fertility u potkanů nebyly pozorovány žádné účinky při podávání rivaroxabanu.

Toxikologický bezpečnostní profil rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové byl stanoven v pokusech na zvířatech a na základě rozsáhlých klinických zkušeností u člověka. Nejsou k dispozici žádné nové relevantní předklinické údaje, které by doplňovaly údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Laktóza

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Natrium-lauryl-sulfát

Poloxamer

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát (E 470b)

Obal tobolky

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Al-OPA/Al/PVC blistry:
18 měsíců

HDPE lahvičky:
2 roky
Po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahující 56 tvrdých tobolek a vícečetné balení obsahující 196 (4 balení po 49) tvrdých tobolek v Al-OPA/Al/PVC blistrech.

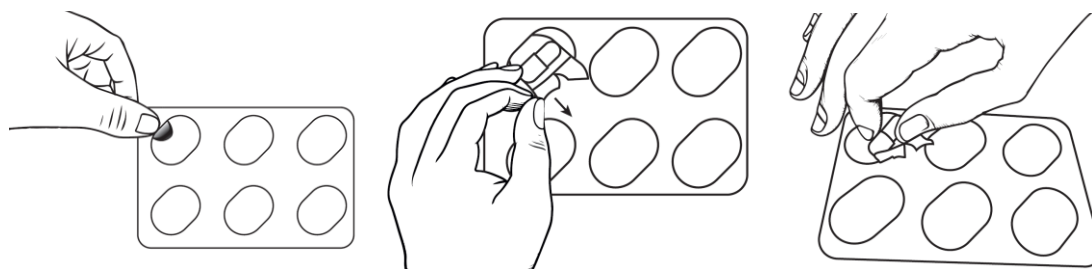
HDPE lahvičky s vysoušedlem a s PP dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 56 tvrdých tobolek.

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.

Tobolka má být vyjmuta z kapsy blistru opatrně po roztržení hliníkové fólie poblíž okraje kapsy na spodní straně blistru, jak je znázorněno na obrázcích níže.



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/199/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2026