

Pohled angiologa na  
problematiku periferní arteriální  
choroby (PAD)  
– vz. výsledky studie COMPASS  
Sub-analýzy u pacientů s PAD

Doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

I. interní kardioangiologická klinika, LFUK a FN Hradec Králové

DermaVein Esthetic s.r.o.

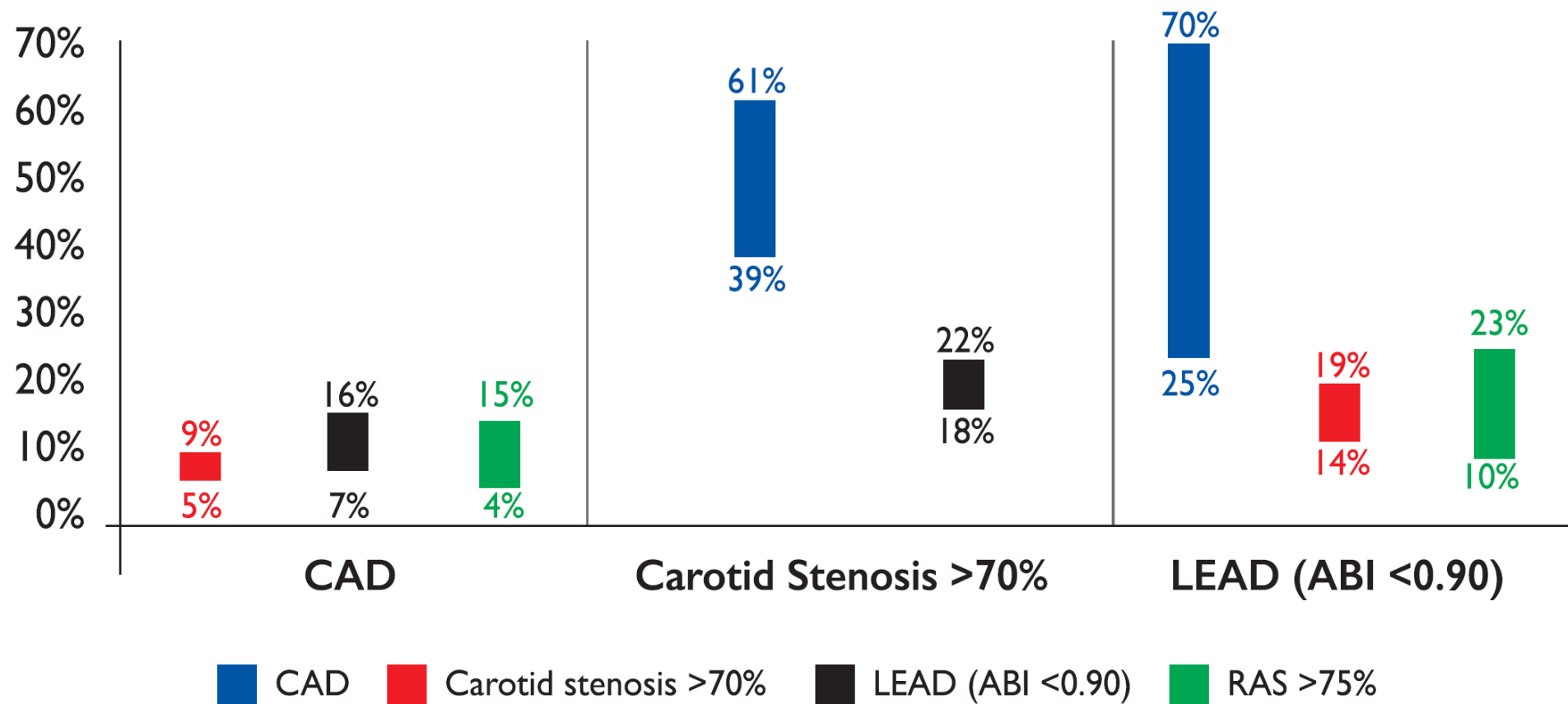
# Patofyziologie PAD

---

- ◆ Ateroskleróza = primární příčina PAD <sup>1</sup>
- ◆ Prevalence PAD dolních končetin se zvyšuje z > 1 z 10 osob ve věku 70-74 na ~ 1 z 5 osob ve věku 90-94<sup>2</sup>
- ◆ PAD končetin je spojeno s významnou morbiditou, úmrtností a zátěží zdravotnického systému<sup>3-7</sup>
- ◆ Pacienti s PAD a polyvaskulární chorobou jsou populace s vyšším rizikem než pacienti s PAD postihující jedině cévní řečiště<sup>8,9</sup>
- ◆ Významná část symptomatické populace má polyvaskulární onemocnění, tj. ICHS a PAD

1. Hirsch AT *et al* – ACC/AHA PAD guidelines, *Circulation* 2006;113:e463–e654; 2. Fowkes FGR *et al*, *Lancet* 2013;382:1329–1340;  
3. Criqui MH *et al*, *N Engl J Med* 1992;326:381–386; 4. Howard DP *et al*, *Circulation* 2015;132:1805–1815;  
5. Regensteiner JG *et al*, *Vasc Med* 2008;13:15–24; 6. Alberts MJ *et al*, *Eur Heart J* 2009;30:2318–2326;  
7. Mahoney EM *et al*, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:642–651; 8. van Kuijk P *et al*, *Eur Heart J* 2010;32:992–999;  
9. Steg P *et al*, *JAMA* 2007;297:1197–1206

# ICHDK a její prolínání s dalšími projevy aterosklerózy

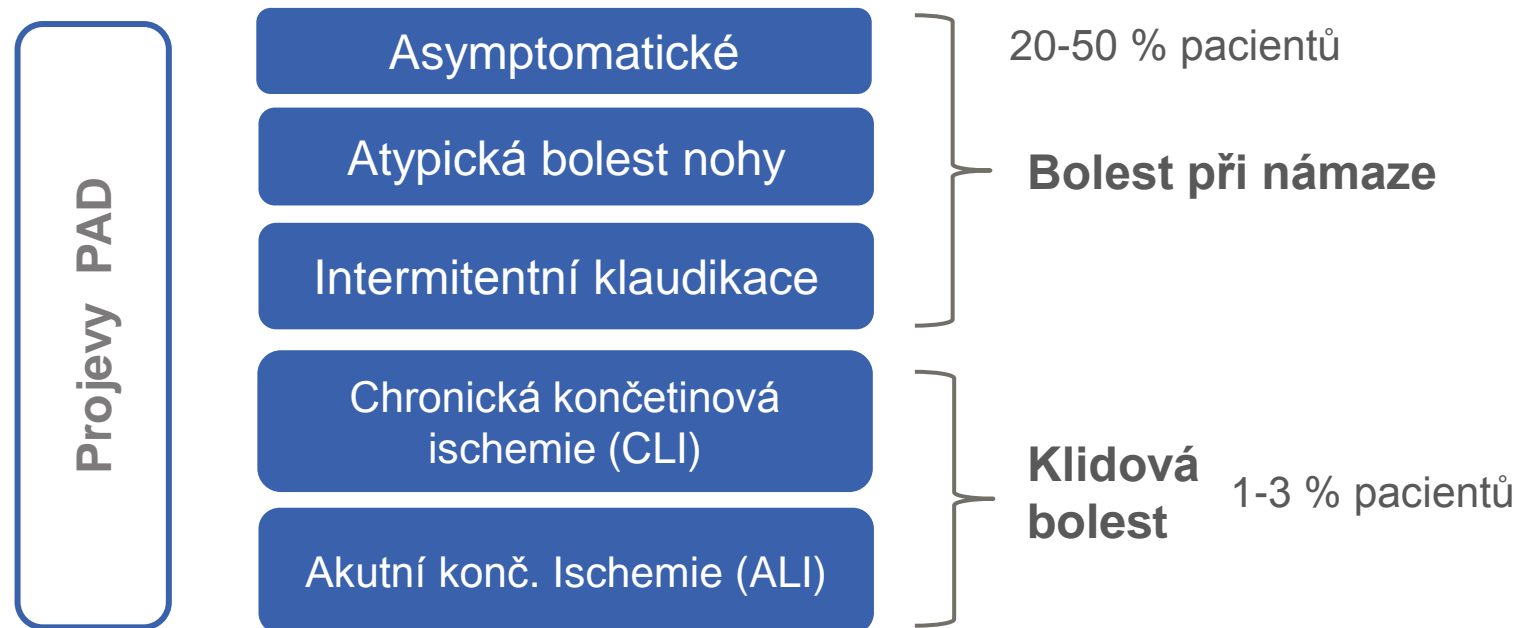


©ESC 2017

# Okluze tepen dolních končetin vede ke končetinové ischemii

◆ Nejzávažnějšími projevy jsou:

- **Acute limb ischaemia (ALI)** – náhlý pokles (<2 týdny) končetinové perfuze<sup>1,2</sup>
- **Critical limb ischaemia – (CLI)** chronická (≥2 týdny) hypoperfuze; typicky asociována s multisegmentální okluzivním onemocněním<sup>1-3</sup>



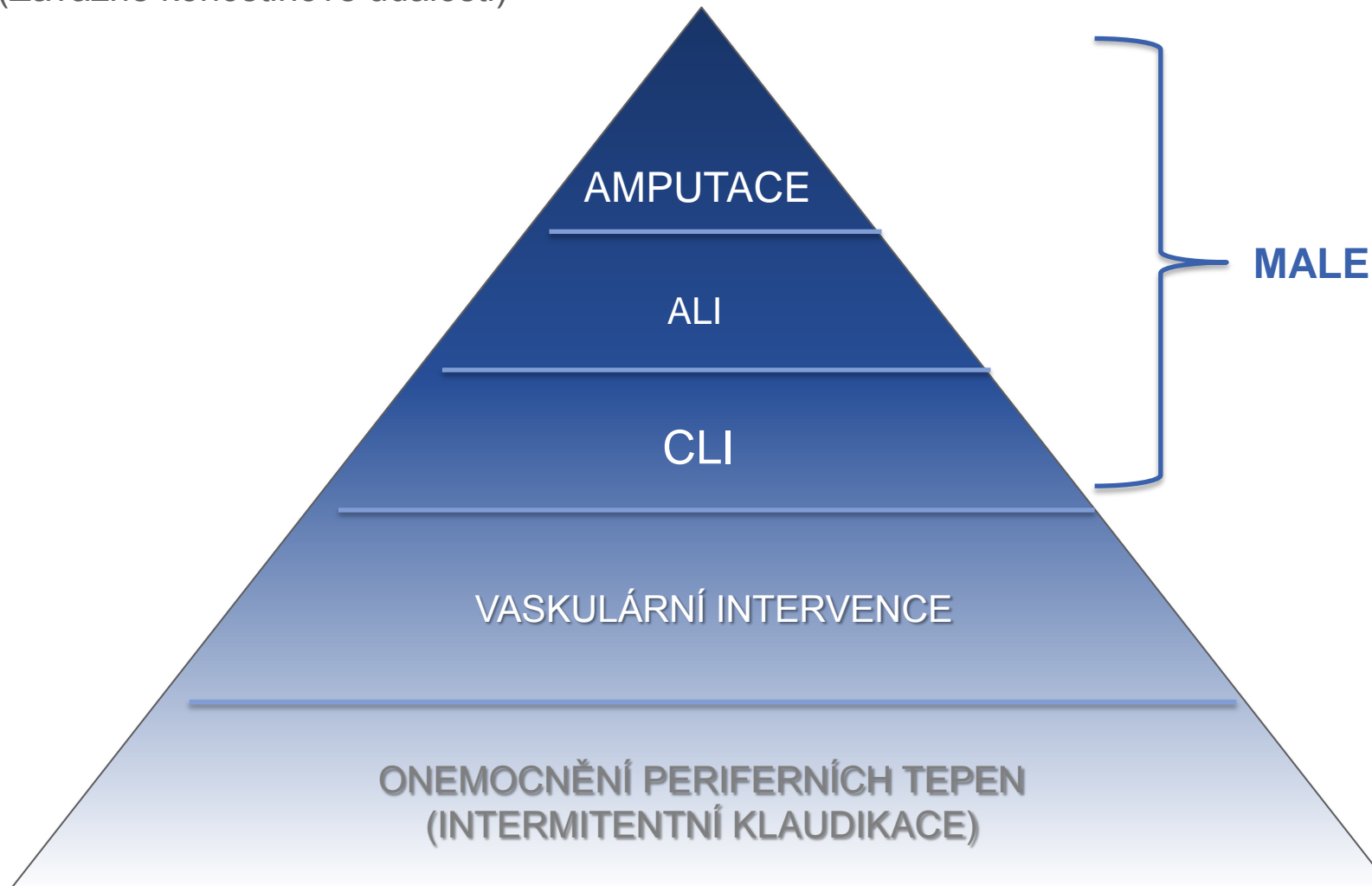
1. Norgren L *et al* – Inter-Society Consensus for the Management of PAD (TASC II), *J Vasc Surg* 2007;45:S5–S67;

2. Gerhard-Herman MD *et al* – AHA/ACC lower extremity PAD Guidelines, *J Am Coll Card* 2016;doi:10.1016/j.jacc.2016.11.007;

3. Hirsch AT *et al*, *Circulation* 2006;113:e463–e654

# Osud končetiny s PAD: Major Adverse Limb Events (MALE)

(Závažné končetinové události)

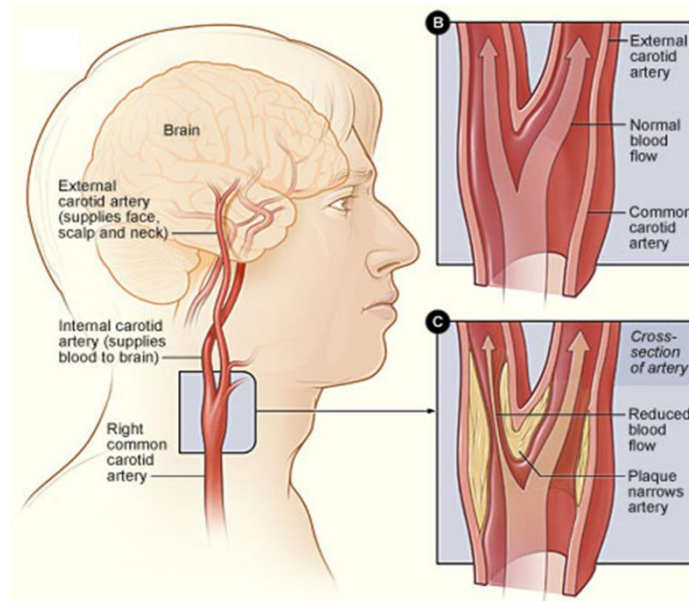


# KLASIFIKACE ICHDK (PAD)

Fontaine		Rutheford		
Stádium	Klinika	Stupeň	Kategorie	Klinika
I	Asymptomatický	0	0	Asyptomatický
IIa	Lehké klaudikace	I	1	Lehké klaudikace
IIb	Střední až těžké klaudikace	I	2	Střední klaudikace
		I	3	Těžké klaudikace
III	Klidová ischemická bolest	II	4	Klidová ischemická bolest
		III	5	Menší ztráta tkáně
IV	Ulcerace, gangréna	III	6	Velká ztráta tkáně

# Ateroskleróza - Nejčastější příčina stenózy karotid (CAS)

- ◆ 1 z 10 lidí  $\geq 70$  let má  $\geq 50\%$  stenózu karotidy
- ◆ Většinou asymptomatická  
= významné ( $\geq 50\%$ ) zúžení karotidy u pacientů, kteří ještě neměli neurologické příznaky CMP nebo TIA
- ◆ stenóza karotidy odpovědná za přibližně 10–15 % všech ischemických CMP

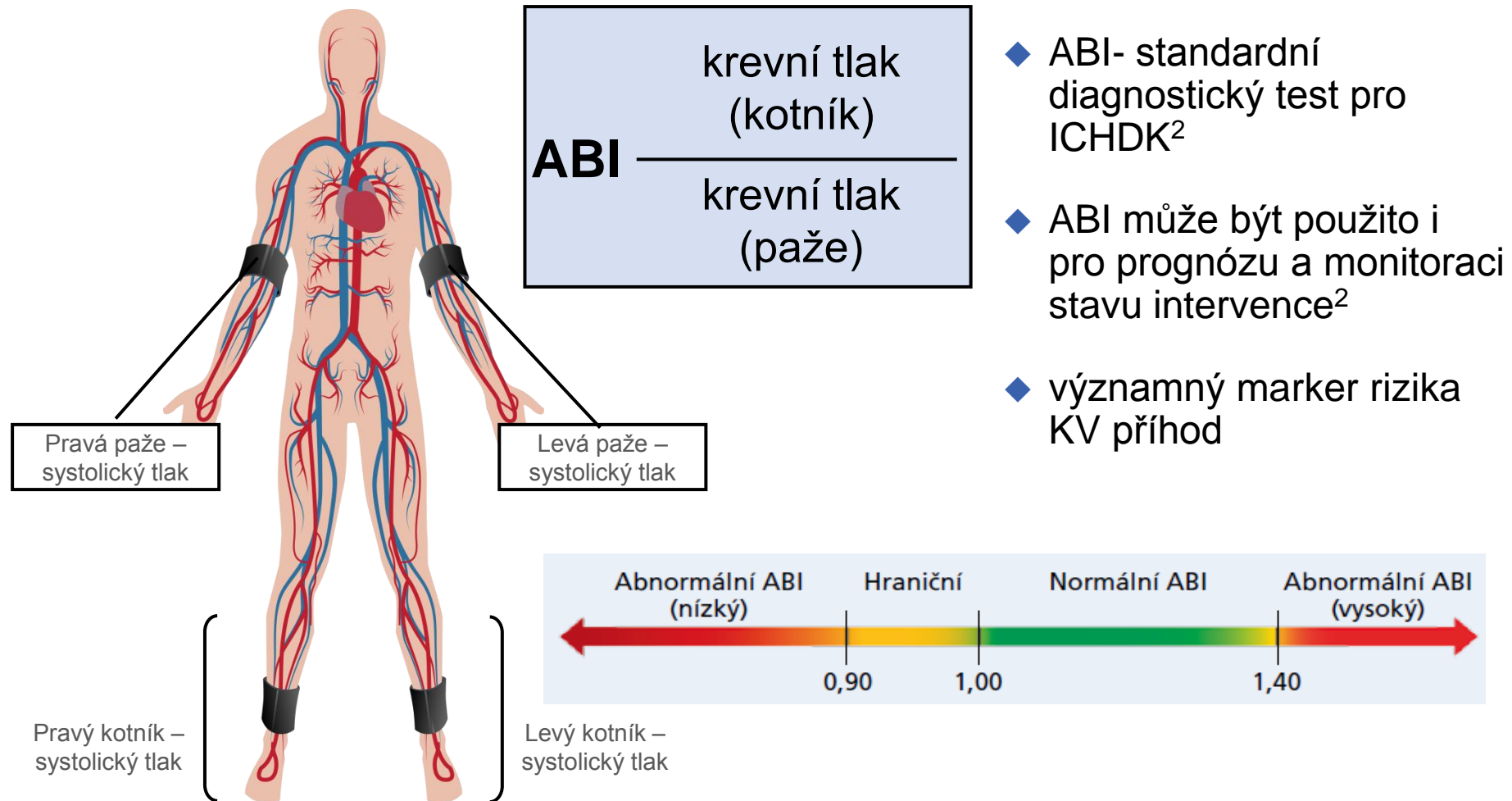


CAS  
Carotid Artery  
Stenosis

# Diagnostika PAD (dolních končetin – ICHDK)

**PAD může být diagnostikován pomocí klidového ABI<sup>1</sup> (Index kotník-paže)**

ABI = ankle – brachial index



1. Hiatt WR, *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621; 2. D. Karetová, et al., 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Summary of the document prepared by Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 60 (2018)





# ABI – absolutní hodnoty

- Absolutní hodnota systolického tlaku na ADP nebo ATP < 50 mmHg bývá u nemocných s chronickou kritickou končetinovou ischemií
- CLI je manifestace periferní arteriální choroby, která se projevuje typickými klidovými bolestmi (stadium III dle Fontaine) nebo ischemickými kožními defekty s ulceracemi nebo gangrénou (stadium IV dle Fontaine)



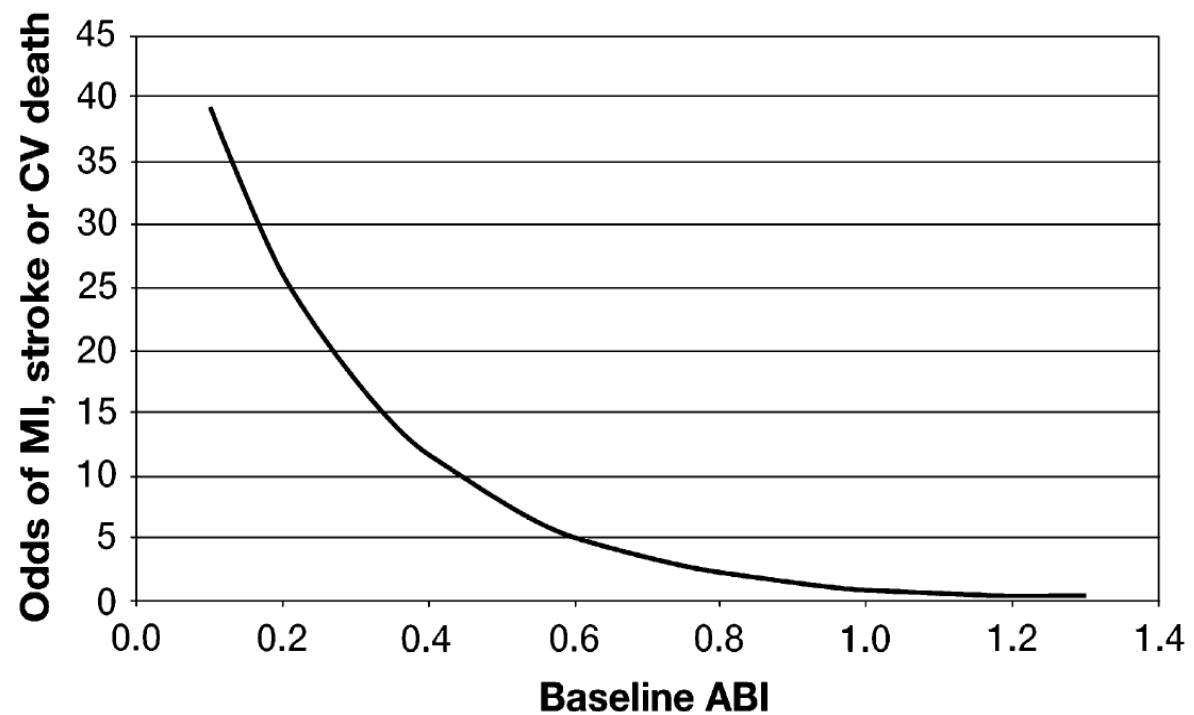
# ABI - využití

- Získání důležité informace o dlouhodobé prognóze nemocného (ABI  $\leq$  0,9 je spojený s 3-6násobně vyšším rizikem kardiovaskulární mortality)
- Snížení ABI je spojeno s horší prognózou ICHDK (identifikování rizikových nemocných pro CLI, která má vysoké riziko amputace)
- ↓ ABI je spojeno s vyšším výskytem koronární a mozkové aterosklerózy (ICHS, CMP, TIA), popř. postižení renálních tepen a aneuryzmatu břišní aorty

# ICHDK - mortalita

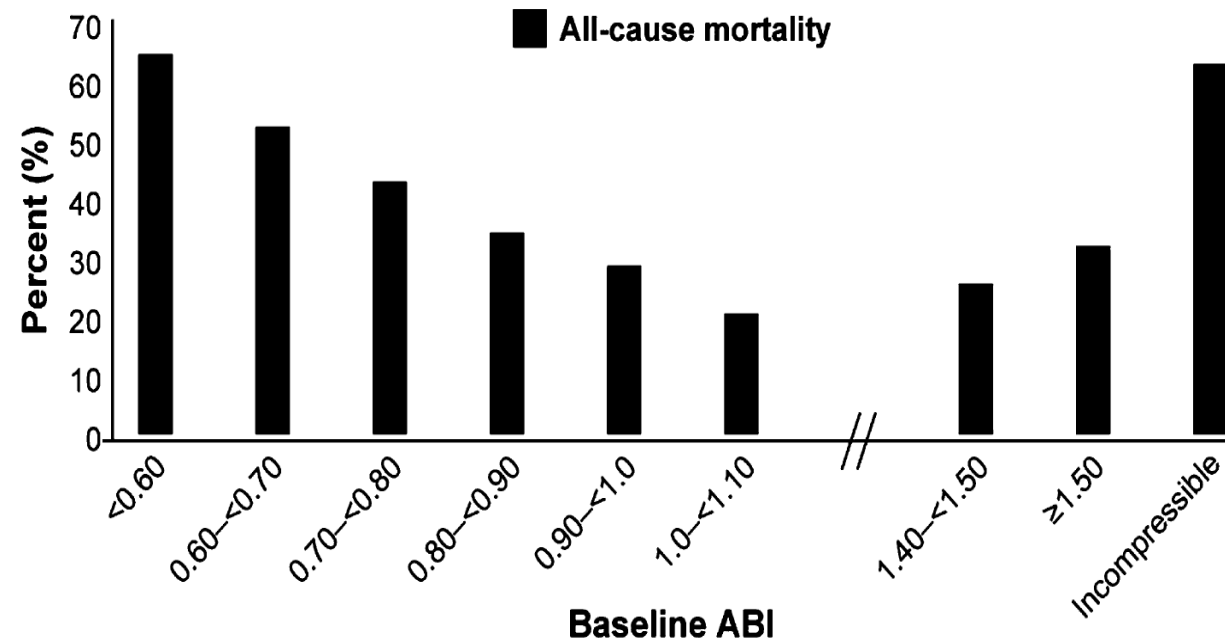
- ↑ riziko kardiovaskulární příhody u nemocných s ICHDK
- Závislost na tíži postižení tepen dolních končetin, které je definováno měřením ABI
- Celkový roční výskyt významných kardiovaskulárních příhod (IM, iktus, úmrtí z vaskulární příčiny) je cca 5-7 %
- Nemocní s ICHDK mají 2-3násobně vyšší riziko nefatálního IM

# ABI a kardiovaskulární příhody

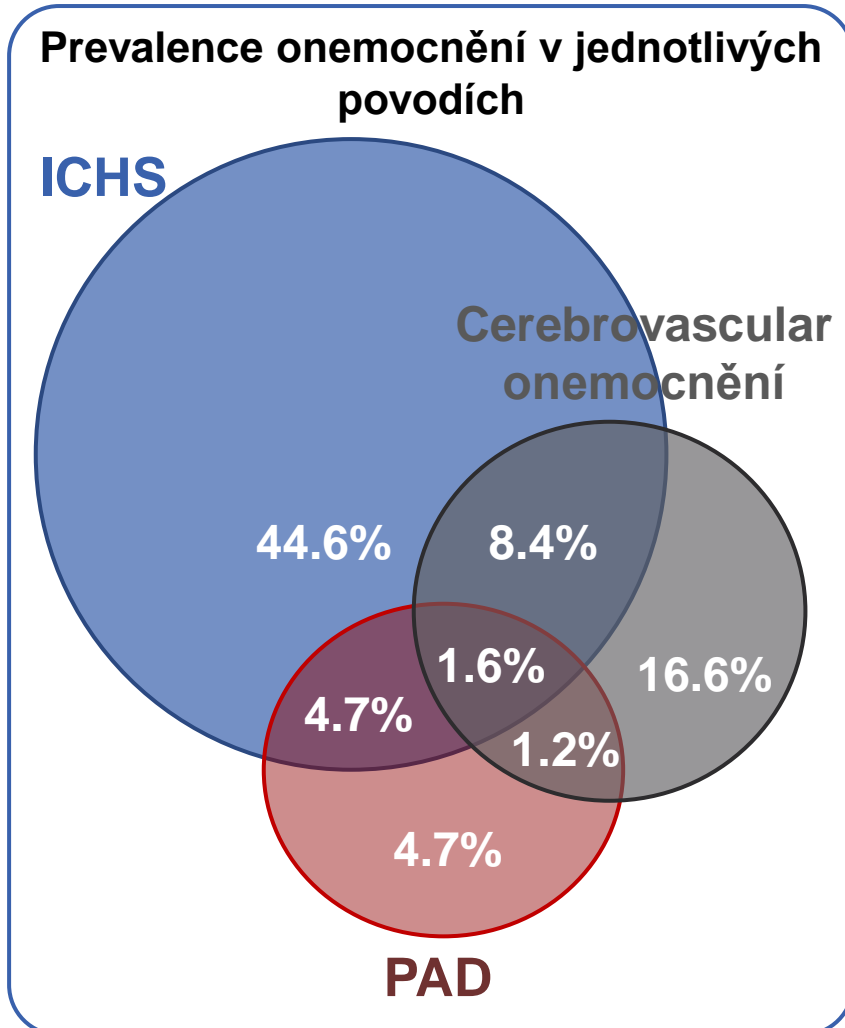


Mehler PS et al. Circulation 2003;107:753e756.

# ABI a celková mortalita

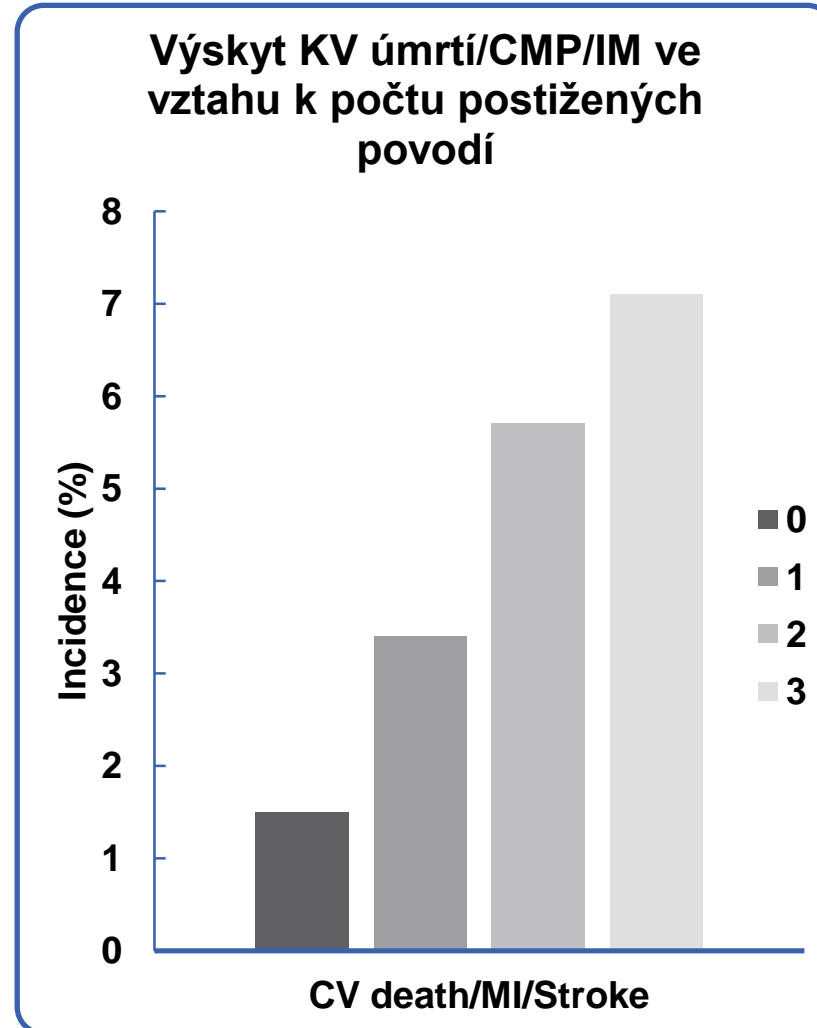


# Významný podíl symptomatické populace má polyvaskulární postižení (CAD + PAD) s ↑ KV rizikem



Percentages are calculated from the total population included in the REACH Registry. N=67,888

Bhatt DL *et al*, JAMA 2006;295:180–189



All p values <0.001

\*Pts with  $\geq 3$  risk factors but no symptoms counted as 0, even in the presence of asymptomatic carotid plaque or ABI

# Léčba PAD

## Strategie pro prevenci závažných KV příhod

### Vaskulární protekce<sup>1-3</sup>

Kontrola KV rizikových faktorů s cílem limitovat progresi aterosklerózy a stabilizovat již existující pláty

Prevence aterotrombotických příhod

#### Změny životního stylu

- ◆ Ukončení kouření
- ◆ Pravidelný pohyb
- ◆ Dieta
- ◆ Kontrola hmotnosti
- ◆ Psychosociální podpora

#### Terapie/strategie

- ◆ Hypolipidemika - statiny
- ◆ Antihypertenzíva – iACE/ARBs
- ◆ Antidiabetika

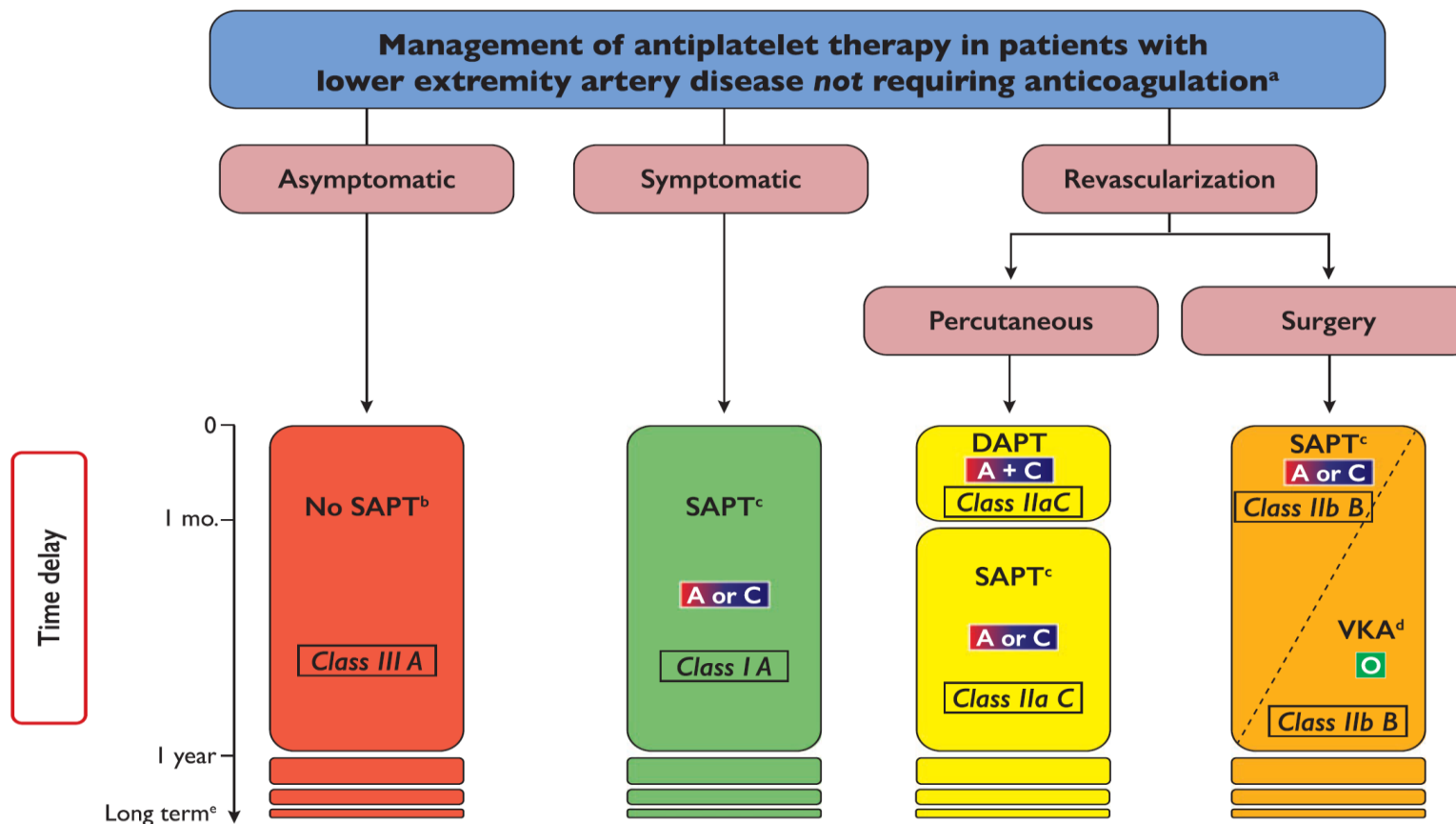
#### Antitrombotická terapie

Antiagregační monoterapie  
(ASA 75 -150 mg OD nebo **clopidogrel**)

iACE – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu; ARB – blokátory angiotenzinového receptoru; CABG – koronární bypas (coronary artery bypass grafting)



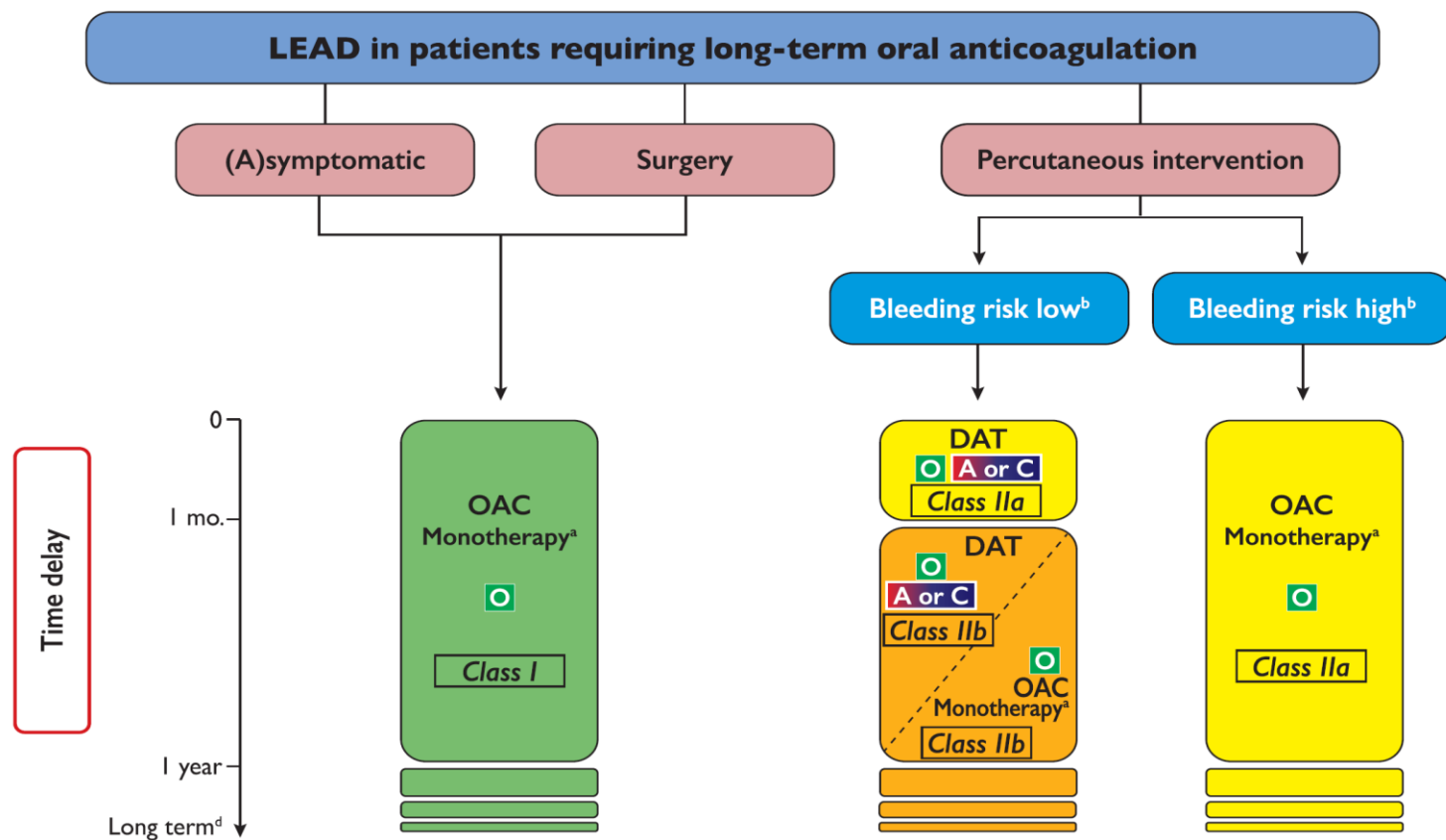
# Antitrombotická léčba ICHDK – ESC 2017



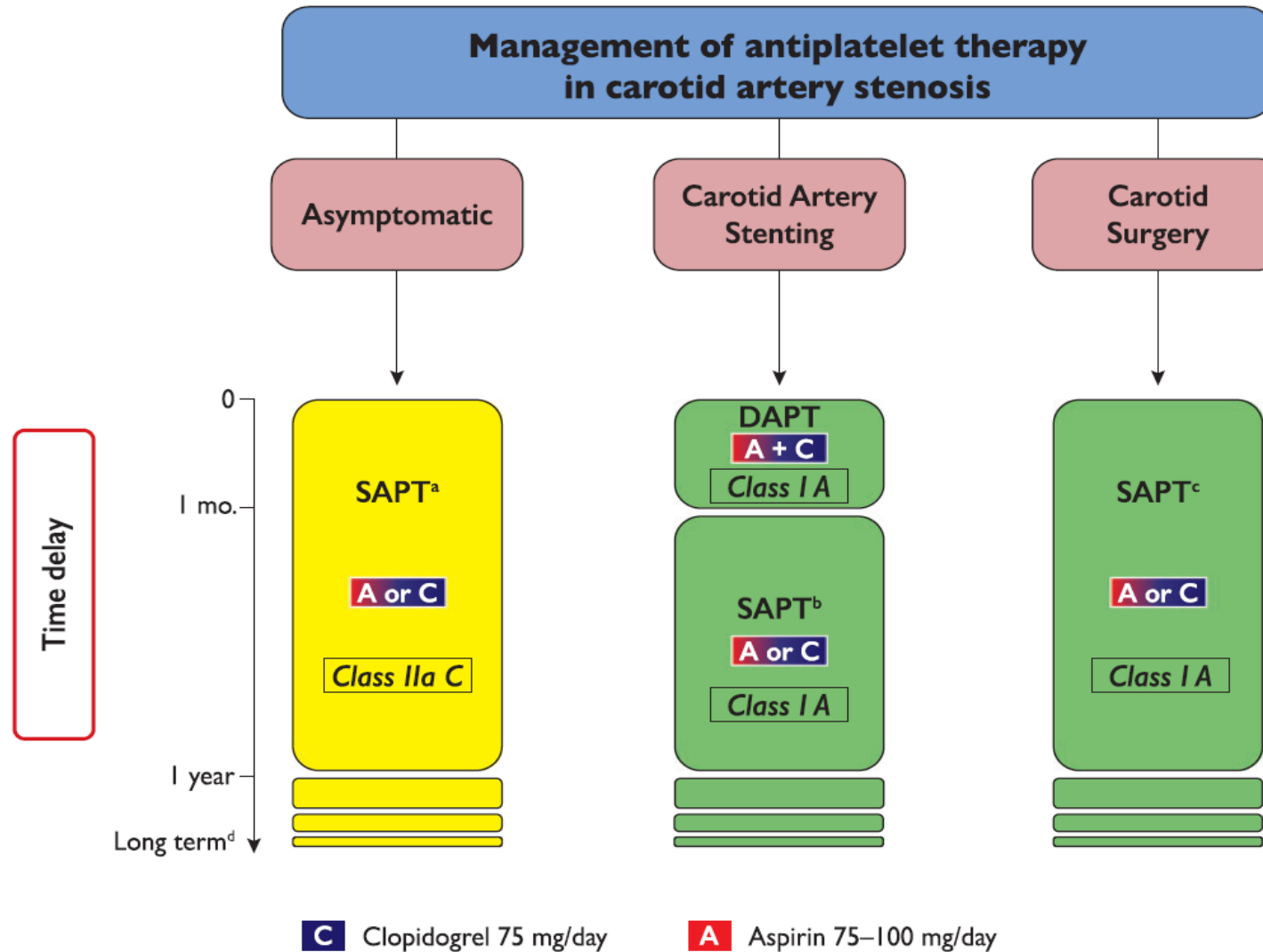
**C** Clopidogrel 75 mg/day    **A** Aspirin 75–100 mg/day    **O** Oral Anticoagulation

©ESC 2017

# Antitrombotická léčba ICHDK – ESC 2017



# Léčba CAS – ESC guidelines 2017



SAPT – single antiplatelet therapy

---

**COMPASS**

## **Výsledky pro PAD populaci**

ICHS

ICHS + PAD

PAD

# COMPASS

## Studijní populace

---

### Definice ICHS

- ◆ **Infarkt myokardu** za posledních 20 let  
*NEBO*
- ◆ **Postižení více koronárních tepen<sup>\$</sup>** s příznaky nebo s anamnézou stabilní nebo nestabilní anginy pectoris  
*NEBO*
- ◆ **PCI** na vícero cévách  
*NEBO*
- ◆ **Bypass** vícero cév (CABG) do 1 týdne nebo před nejméně 4 lety nebo s recidivující angínou nebo ischemií kdykoli po operaci<sup>a</sup>.

<sup>\$</sup>Týká se stenózy větší nebo rovné 50% ve dvou nebo více koronárních artériích, potvrzených invazivní koronární angiografií nebo neinvazivní zobrazovací nebo stresovou metodou (např. zátěžová nebo farmakologická), které naznačují signifikantní ischemii ve 2 nebo více koronárních oblastech; nebo v 1 koronární tepně, pokud byla alespoň jedna další revaskularizována.

### Definice PAD

- ◆ **Předchozí bypass nebo perkutánní transluminální angioplastika** iliakálních nebo infrainguinálních artérií  
*NEBO*
- ◆ **Amputace** končetiny nebo chodidla pro arteriální onemocnění\*  
*NEBO*
- ◆ **Intermitentní klaudikace** s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny  
*NEBO*
- ◆ Předchozí revaskularizaci **karotidy** nebo asymptomatickou stenózu karotidy<sup>#</sup> ≥ 50 %.

<sup>a</sup> Odůvodnění: Riziko trombotických příhod a selhání štěpu se zvyšuje během prvního roku po CABG. Po poměrně stabilním období s nízkými výskytem událostí mezi 1. a 4. rokem začne riziko opět vzrůstat \*tj. vylučuje traumatické případy; #t.j. žádná ipsilaterálníCMP/TIA během posledních 6 měsíců; Clinical study protocol BAY 59-7939/15786

## Kolik % pacientů ve COMPASS studii mělo PAD???

Charakteristiky	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	Aspirin 100 mg N=9126
Věk, roky	68	68	68
Krevní tlak, mmHg	136/77	136/78	136/78
Total cholesterol, mmol/L	4.2	4.2	4.2
ICHs, %	91	90	90
<b>PAD, %</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>27</b>
Diabetes, %	38	38	38
Předchozí IM, %	62	62	63
Předchozí mrtvice, %	4	4	4
Hypolipidemika, %	90	90	89
ACE inhibitory/ARB, %	71	72	71

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

\*Excluding <7 days before randomization

Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

## Základní charakteristiky pacientů s PAD

Charakteristiky	ASA 100 mg N=2 504	Rivaroxaban 2,5 mg BID + ASA 100 mg N=2 492	Rivaroxaban 5 mg BID N=2 474
Věk, roky	68	68	68
Krevní tlak, mmHg	139/78	139/78	139/77
Anamnéza ICHS, n (%)	1 641 (66)	1 656 (67)	1 609 (65)
Symptomatické PAD dolních končetin, n (%)	1 359 (55)	1 409 (57)	1 361 (56)
Onemocnění karotid, n (%)	680 (27)	617 (25)	622 (25)
Symptomatické PAD, n (%)	2 039 (81)	2 026 (81)	1 983 (80)
Hypolipidemika, n (%)	2 074 (83)	2 088 (84)	1 757 (71)
ACE inhibitory/ARB, n (%)	1 765 (71)	1 715 (69)	1 757 (71)

# Specifické cílové ukazatele pro PAD přidány k hlavním cílům studie COMPASS

---

- ◆ Primárním KV cílem bylo MACE (KV smrt, mrtvice, infarkt myokardu)
- ◆ Hlavní kompozitní cílové ukazatele pro PAD:
  - **Major Adverse Limb Events (MALE)**  
definováno jako ALI nebo CLI (+ velké amputace nezahrnuté v ALI, CLI)
  - **Kompozit MACE a MALE**
- ◆ Net clinical benefit:  
MACE + MALE + fatální krvácení + krvácení do kritického orgánu



# COMPASS: 7000 pacientů s PAD

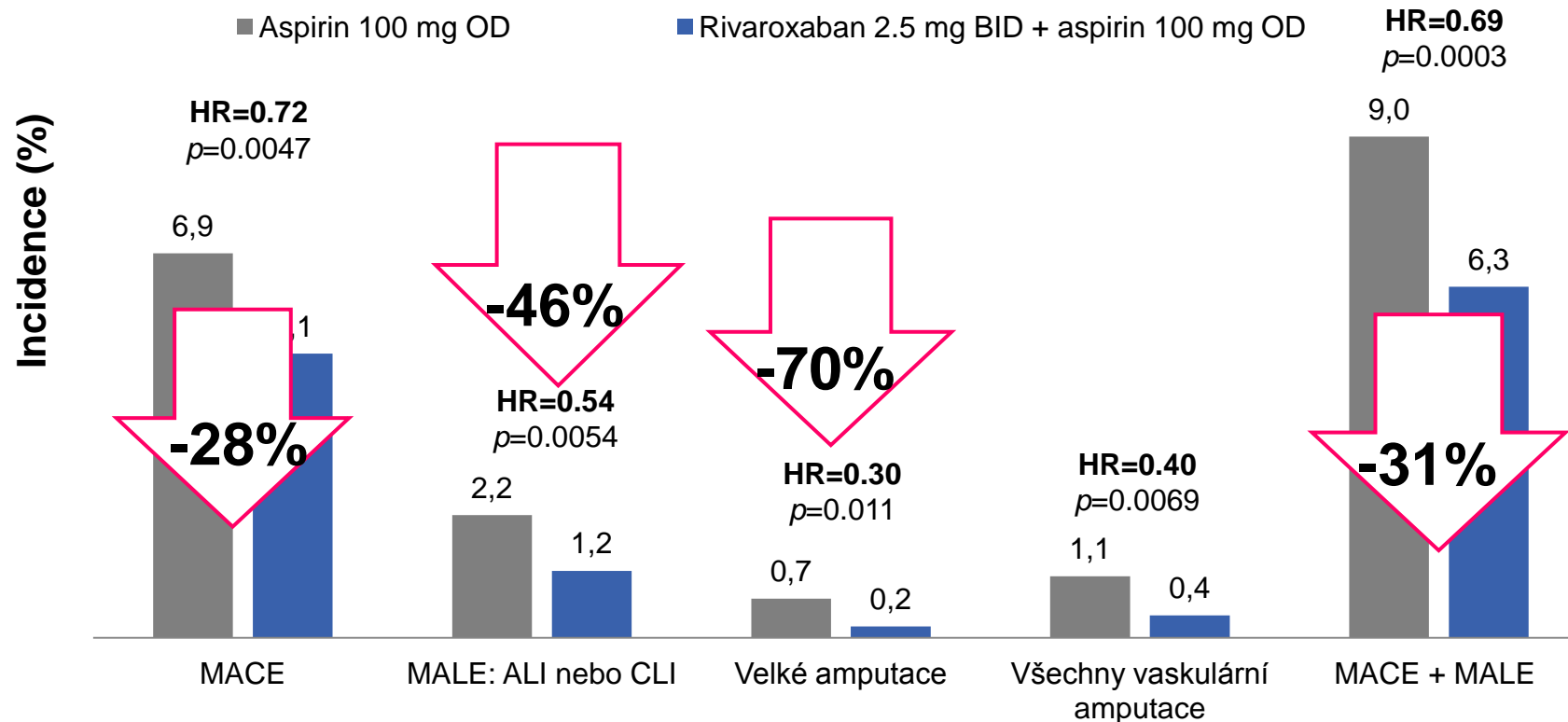
---

	Počet pacientů
Všichni pacienti s PAD	7470
Symptomatický PAD dolních končetin	4129
Onemocnění karotid	1919
ICHS + asymptomatický PAD (ABI <0.90)	1422

- ◆ PAD byl diagnostikován a definován během zařazení do studie
- ◆ Průměrná doba sledování: 21 měsíců

# ↓ KV & končetinových příhod u PAD pacientů

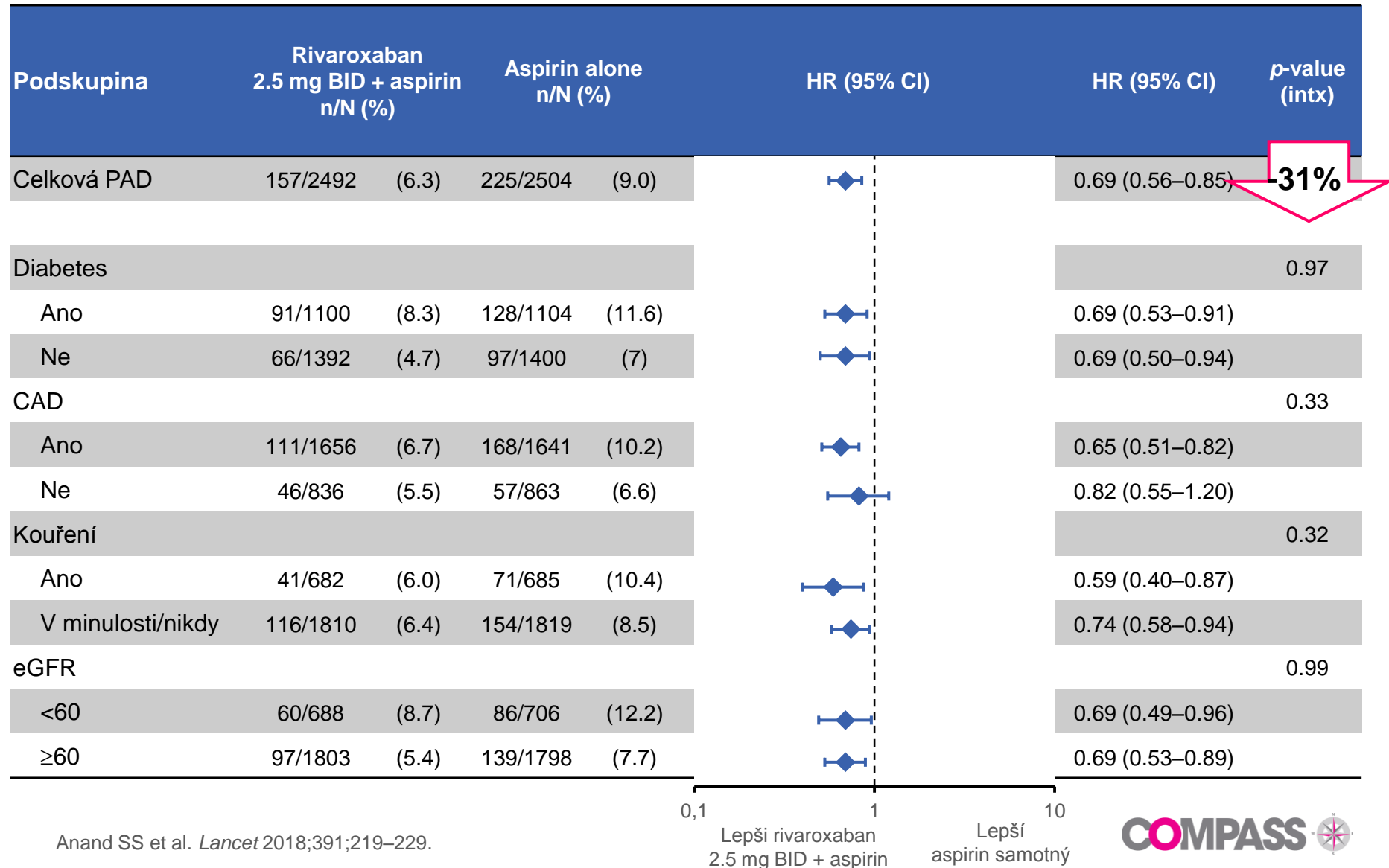
## Účinnostní cíle pro PAD skupinu v COMPASS



Na každých 1000 pacientů léčených duální terapií pomocí rivaroxabanu 2,5 BID + aspirin připadá 27 zabráněných MACE a MALE příhod za cenu pouze jednoho případu fatálního krvácení do kritického orgánu

# PAD populace

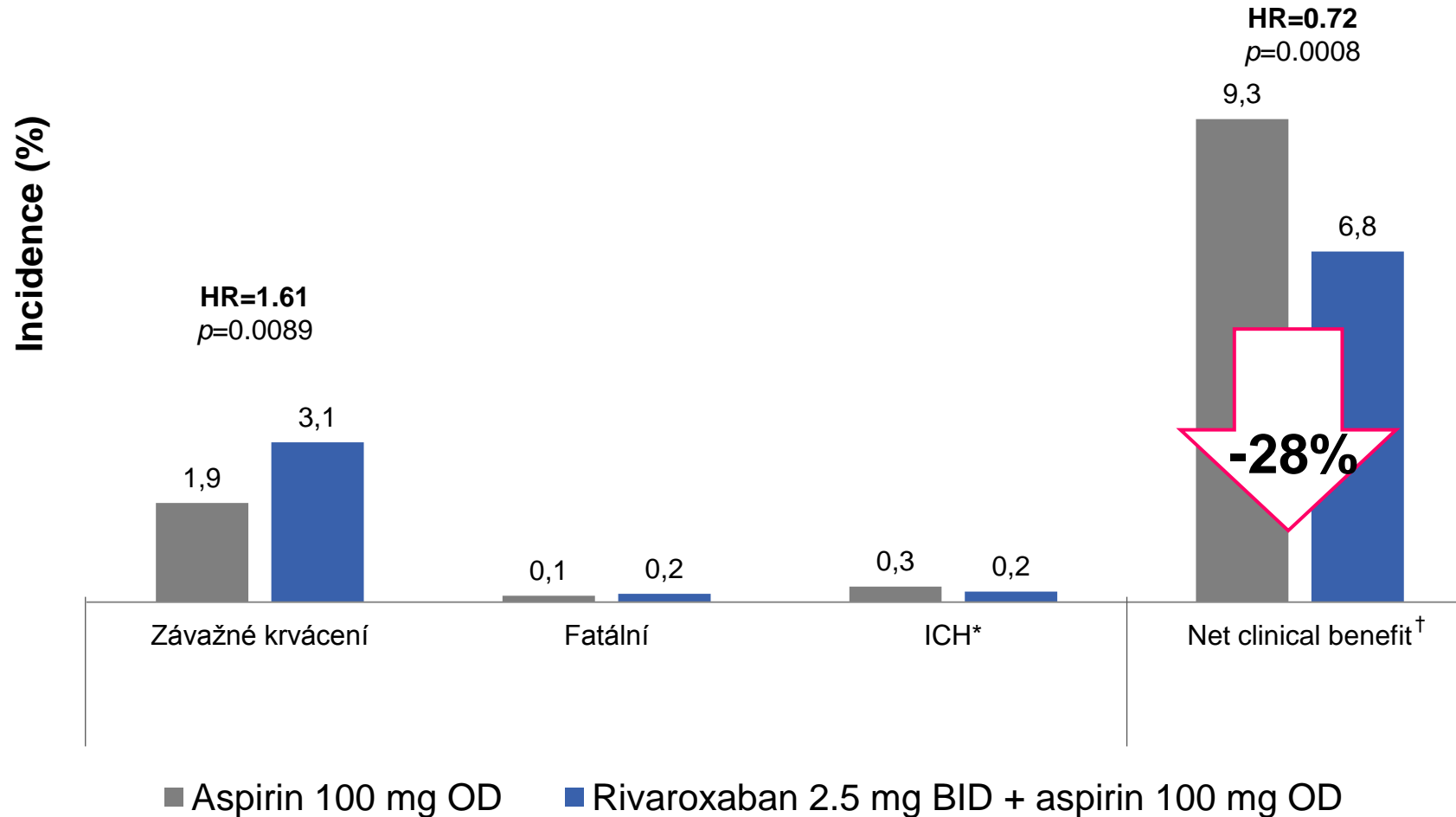
## Konzistentní účinnostní výsledky (MACE + MALE)



# Závažné krvácení zvýšeno, incidence celkově nízká

## Pozitivní Net Clinical Benefit

### Bezpečnostní cíle pro PAD skupinu v COMPASS



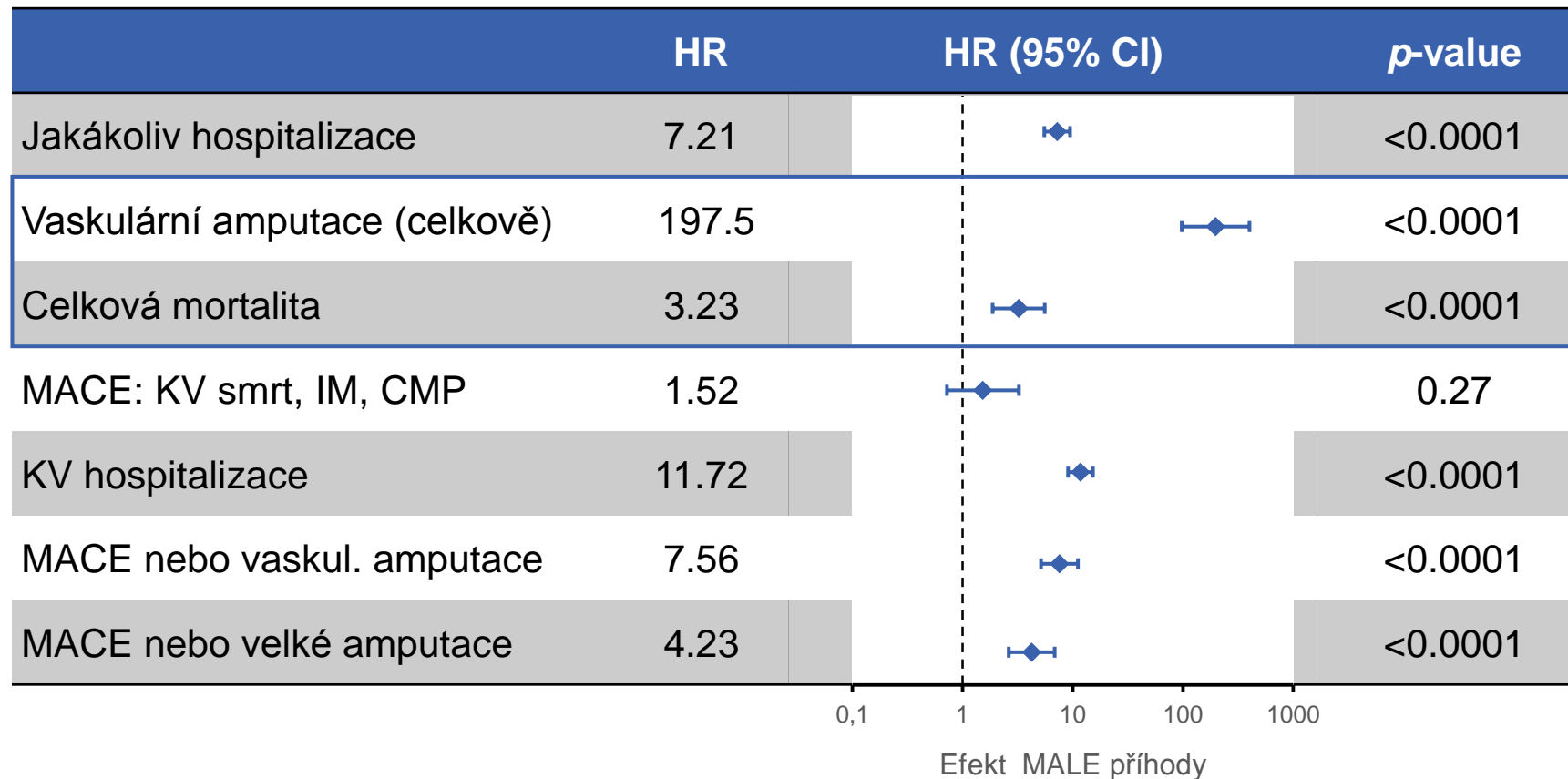
\*Non-fatal symptomatic; †Net clinical benefit: MACE, MALE, major amputation or fatal or critical organ bleeding.

# COMPASS: MALE + končetinová amputace

	Rivaroxaban + ASA (n=2492)	Rivaroxaban (n=2474)	ASA (n=2504)	Rivaroxaban+ASA vs ASA		Rivaroxaban vs ASA	
Outcome	%	%	%	HR (95 % CI)	P	HR (95 % CI)	P
MALE	1.2	1.4	2.2	0.54 (0.35, 0.84)	0.005	0.63 (0.41, 0.96)	0.03
Velké amputace	0.2	0.3	0.7	0.30 (0.11, 0.80)	0.01	0.46 (0.20, 1,08)	0.07
MALE + velké amputace	1.3	1.6	2.4	0.54 (0.35, 0.82)	0.004	0.67 (0.45, 1.00)	0.05

## MALE = výrazný prediktor vyššího rizika mortality a amputací

Dopad MALE na KV příhody u pacientů s PAD dolních končetin (N=6,391)



Údaje z analýzy PAD podskupiny pro stanovení prognózy po MALE příhodě, včetně dopadu události indexu MALE na jiné výsledky a pro vyhodnocení základních faktorů, které předpovídají vývoj MALE. 128 pacientů mělo příhodu MALE.

## Souhrn: COMPASS PAD

---

- ◆ Pacienti s PAD mají vysoké riziko významných kardiovaskulárních a končetinových příhod
- ◆ Riziko kompozitní **MACE nebo MALE** nebo významné amputace bylo sníženo o **31 %** u pacientů léčených vaskulární dávkou rivaroxabanu plus kyseliny acetylsalicylové
- ◆ Vaskulární dávka rivaroxabanu plus kys. acetylsalicylové lépe ochránila pacienty s PAD a to **46% snížením rizika MALE (ALI+CLI)** a **70% snížením rizika významné amputace**

## Souhrn: COMPASS PAD

---

- ◆ Výsledky u populace s PAD jsou konzistentní s celkovými přínosy pozorovanými ve studii COMPASS
- ◆ Vaskulární dávka rivaroxabanu plus kyselina acetylsalicylová poskytují predikovatelný bezpečnostní profil **bez významného zvýšení nejzávažnějších příhod krvácení** oproti samotné kyselině acetylsalicylové





Zkrácené informace o léčivém přípravku : ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. Název přípravku: Xarelto 2,5 mg potahované tablety.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

Indikace: Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), 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).\*

Dávkování a způsob podání: AKS: Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti by měli rovněž užívat denní dávku 75 – 100 mg ASA nebo denní dávku 75 – 100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvážením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revaskularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba. ICHS/PAD: Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75 100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zváženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávným AKS. Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHS/PAD.\*

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na věk, hmotnost a pohlaví. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulancií na Xarelto a naopak – viz plné znění SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jicnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (vyjimky – viz plné znění SPCSouběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA). Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemorhagickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce.\* Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení.

Zvláštní upozornění a opatření: U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.\* Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.\* Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. Ledvinová nedostatečnost: Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností, použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)\*). U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážít profylaktickou léčbu. Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze. Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS a ICHS/PAD ve věku > 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin. Pacienti s chlopenními náhradami: Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyly hodnoceny u pacientů se srdečními chlopenními náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulaci u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.\* Spinální/epidurální anestezie nebo punkce: S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Více informací – viz plné znění SPC. Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve vyjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodováních. Pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Fertilita, těhotenství a kojení: Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy.

Interakce: Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známkám a příznakům trombózy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.\* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při současném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla u všech léčebných skupin pozorována numericky vyšší četnost závažného i méně závažného klinicky významného krvácení.\*

Nežádoucí účinky: Časté: anémie, závratě, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, zvýšení transamináz\*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie\*, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. Méně časté: tromboticóza, trombocytopenie\*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém\*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT\*, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. Vzácné: žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu\*, cholestáza\*, hepatitis\*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. Velmi vzácné: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza\*, DRESS syndrom\*. Není známo: kompartment syndrom sekundárně po krvácení, renální selhání/akutní renální selhání sekundárně po krvácení.

Podmínky uchovávání: Žádné zvláštní podmínky.

Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo.

Registrační číslo: EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047.

Datum poslední revize textu: 23. srpna 2018.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtete úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

L.CZ.MA.09.2018.0421 \* Všímněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.