



Výsledky studie COMPASS: změna paradigmatu v sekundární prevenci ?

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais, R.G. Hart,
O. Shestakovska, R. Diaz, M. Alings, E.M. Lonn, S. Anand, P. Widimsky, M. Hori,
A. Avezum, L.S. Piegas, K.R.H. Branch, J. Probstfield, D.L. Bhatt, J. Zhu, Y. Liang,
A.P. Maggioni, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, A. Kakkar, K.A.A. Fox,
A.N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Störk, M. Keltai, L. Ryden, N. Pogosova, A.L. Dans,
F. Lanus, P.J. Commerford, C. Torp-Pedersen, T.J. Guzik, P.B. Verhamme,
D. Vinereanu, J.-H. Kim, A.M. Tonkin, B.S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P.G. Steg,
K.P. Metsarinne, N. Cook Bruns, F. Misselwitz, E. Chen, D. Leong, and S. Yusuf



WARIS II

WARFARIN, ASPIRIN, OR BOTH AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

METTE HURLEN, M.D., MICHAEL ABDELNOOR, M.P.H., PH.D., PAL SMITH, M.D., PH.D., JAN ERIKSSON, M.D., PH.D.,
AND HARALD ARNESEN, M.D., PH.D.*

Warfarin (+ ASA, nebo samotný) snižuje významně výskyt ischemických end-pointů po IM oproti monoterapii ASA, ale za cenu vyššího rizika krvácivých komplikací, takže celková mortalita se (kvůli krvácení) nesnížila.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 5, 2012

VOL. 366 NO. 1

Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome

Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D., Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators*

Recent ACS: STEMI, NSTEMI, UA
 No increased bleeding risk, No warfarin, No ICH, No prior stroke if on ASA + Thienopyridine
 Stabilized 1-7 Days Post-Index Event

Stratified by Thienopyridine use at MD Discretion

+ ASA 75 to 100 mg/day

Placebo
 N=5,176
 ASA + Thieno, n=4,821
 ASA, n=355

RIVAROXABAN
 2.5 mg BID
 n=5,174
 ASA + Thieno, n=4,825
 ASA, n=349

RIVAROXABAN
 5.0 mg BID
 N=5,176
 ASA + Thieno, n=4,827
 ASA, n=349

PRIMARY ENDPOINT:
EFFICACY: CV Death, MI, Stroke* (Ischemic + Hemg.)
SAFETY: TIMI major bleeding not associated with CABG
Event driven trial of 1,002 events in 15,342 patients**

* Stroke includes ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and uncertain stroke

** 184 subjects were excluded from the efficacy analyses prior to unblinding

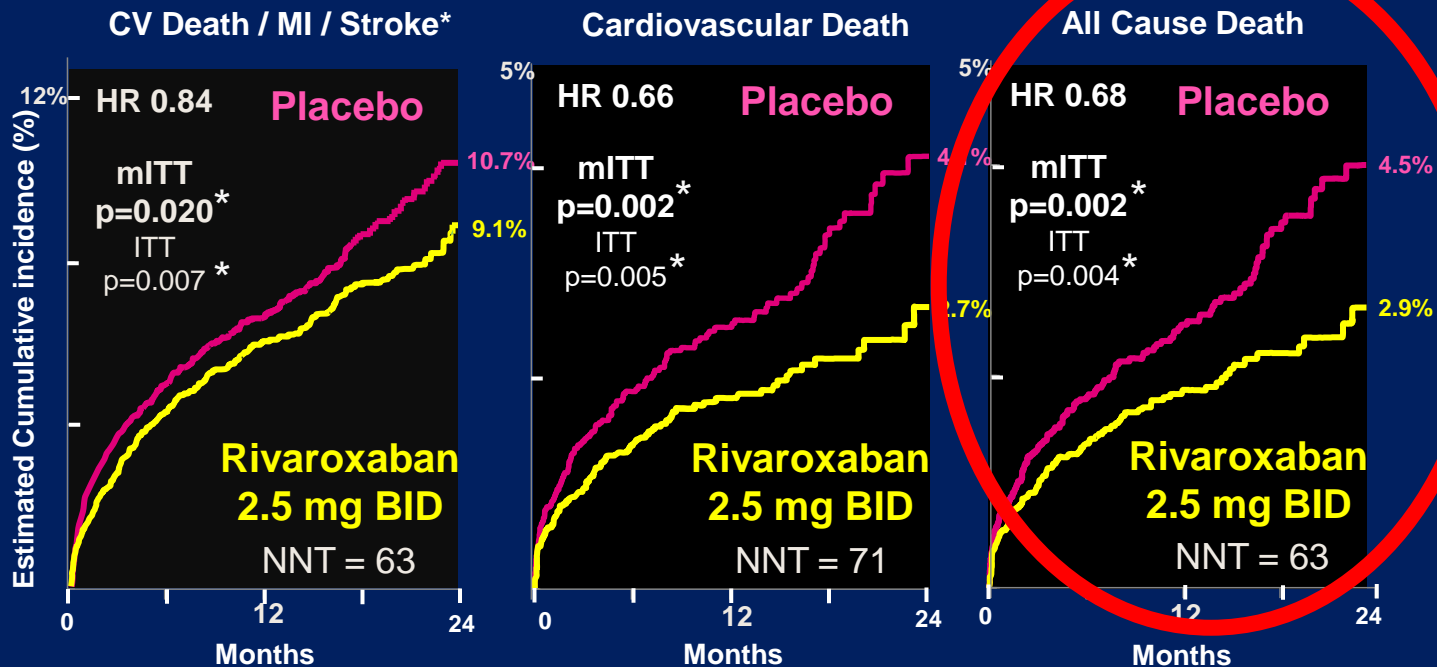
Table 2. Kaplan–Meier Estimates and Hazard Ratios for Efficacy and Safety End Points.*‡

End Point	Rivaroxaban			Placebo (N = 5113)
	2.5 mg Twice Daily (N = 5114)	5 mg Twice Daily (N = 5115)	Combined (N = 10,229)	
Efficacy				
<i>number (percent)</i>				
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke — primary end point	313 (9.1)	313 (8.8)	626 (8.9)	376 (10.7)
Death from cardiovascular causes	94 (2.7)	132 (4.0)	226 (3.3)	143 (4.1)
Myocardial infarction	205 (6.1)	179 (4.9)	384 (5.5)	229 (6.6)
Stroke				
Any	46 (1.4)	54 (1.7)	100 (1.6)	41 (1.2)
Ischemic	30 (1.0)	35 (0.9)	65 (0.9)	34 (1.0)
Death from any cause, myocardial infarction, or stroke — secondary end point	320 (9.3)	321 (9.1)	641 (9.2)	386 (11.0)
Death from any cause	103 (2.9)	142 (4.4)	245 (3.7)	153 (4.5)
Stent thrombosis	47 (2.2)	51 (2.3)	98 (2.3)	72 (2.9)
	(N = 5115)	(N = 5110)	(N = 10,225)	(N = 5125)

Table 2. Kaplan–Meier Estimates and Hazard Ratios

End Point	Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily vs. Placebo		
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	
		mITT	ITT
Efficacy			
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke — primary end point	0.84 (0.72–0.97)	0.02*	0.007*
Death from cardiovascular causes	0.66 (0.51–0.86)	0.002*	0.005*
Myocardial infarction	0.90 (0.75–1.09)	0.27	0.09
Stroke			
Any	1.13 (0.74–1.73)	0.56	0.47
Ischemic	0.89 (0.55–1.45)	0.64	0.82
Death from any cause, myocardial infarction, or stroke — secondary end point	0.83 (0.72–0.97)	0.02*	0.004*
Death from any cause	0.68 (0.53–0.87)	0.002*	0.004*
Stent thrombosis	0.65 (0.45–0.94)	0.02*	0.02*
Safety			
TIMI major bleeding not associated with CABG	3.46 (2.08–5.77)	<0.001*	
TIMI minor bleeding	1.62 (0.92–2.82)	0.09	
TIMI bleeding requiring medical attention	1.79 (1.55–2.07)	<0.001*	
Intracranial hemorrhage	2.83 (1.02–7.86)	0.04*	
Fatal bleeding	0.67 (0.24–1.89)	0.45	

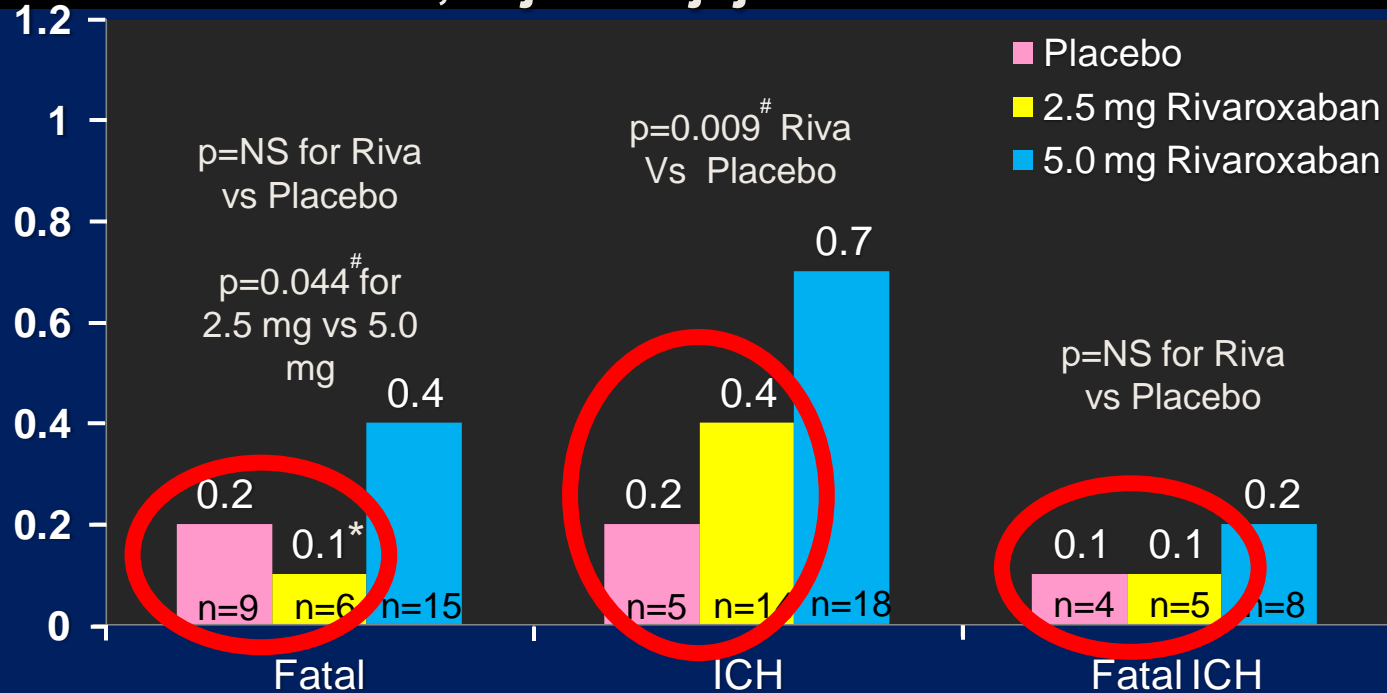
PRIM. ENDPOINT a MORTALITA (2x 2.5 mg)








* First occurrence of cardiovascular death, MI, stroke (ischemic, hemorrhagic, and uncertain) as adjudicated by the CEC across thienopyridine use strata
Two year Kaplan-Meier estimates, HR and 95% confidence interval estimates from Cox model stratified by thienopyridine use are provided per mITT approach; Stratified log-rank p-values are provided for both mITT and ITT approaches; NNT=Number needed to treat.

Ve fatálních a intrakraniálních krváceních nebyl rozdíl mezi nízkou dávkou rivaroxabanu a placebem.

Za horší bezpečnostní výsledky studie mohla výhradně vyšší dávka rivaroxabanu, zejména její kombinace s DAPT.



*Among patients treated with ASA + thienopyridine, there was an increase in fatal bleeding among patients treated with 5.0 mg of Rivaroxaban (15/5110) vs 2.5 mg of Rivaroxaban (5/5115) (p=0.02)

Subgroup	Combined	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction [#]
	Rivaroxaban			
	<i>no. of events/total no.</i>			
Overall	626/10,229	376/5113	 0.84 (0.74–0.96)	
Treatment				0.34
ASA plus thienopyridine	575/9532	340/4760	 0.86 (0.75–0.98)	
ASA alone	51/697	36/353	 0.69 (0.45–1.05)	
Previous stroke or TIA				0.10
Yes	31/284	9/131	 1.57 (0.75–3.31)	
No	595/9945	367/4982	 0.82 (0.72–0.94)	

Závěr

- Rivaroxaban 2x 2.5 mg (přidaný k ASA + clopidogrelu) ↓ **celkovou mortalitu o 32% !**

- Na každých 56 takto léčených pacientů se zabrání jednomu úmrtí.

Proč studie COMPASS vznikla?

- ASA je nejrozšířenějším lékem v prevenci aterotrombotických příhod, ale snižuje riziko jen o 19 % při dlouhodobé léčbě.
- Warfarin (\pm ASA) je účinnější, ale za cenu zvýšení rizika krvácení (vč. intrakraniálního!)
- Rivaroxaban prokázal příznivý bezpečnostní profil ve srovnání s warfarinem.
- **Rivaroxaban prokazatelně snížil mortalitu při AKS (ATLAS ACS 2 – nedocenená studie, jejíž chybou byla trojkombinace antitrombotik – zejména při užití rivaroxabanu 2x 5mg denně).**
- **Kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby může být ideální pro dlouhodobou prevenci, pokud bude dostatečně bezpečná.**

Cíle studie COMPASS

Zjistit u nemocných se stabilními formami ICHS (a/nebo PAD) zda:

- **Rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 1x 100 mg,**

NEBO

- **Rivaroxaban 2x 5 mg**

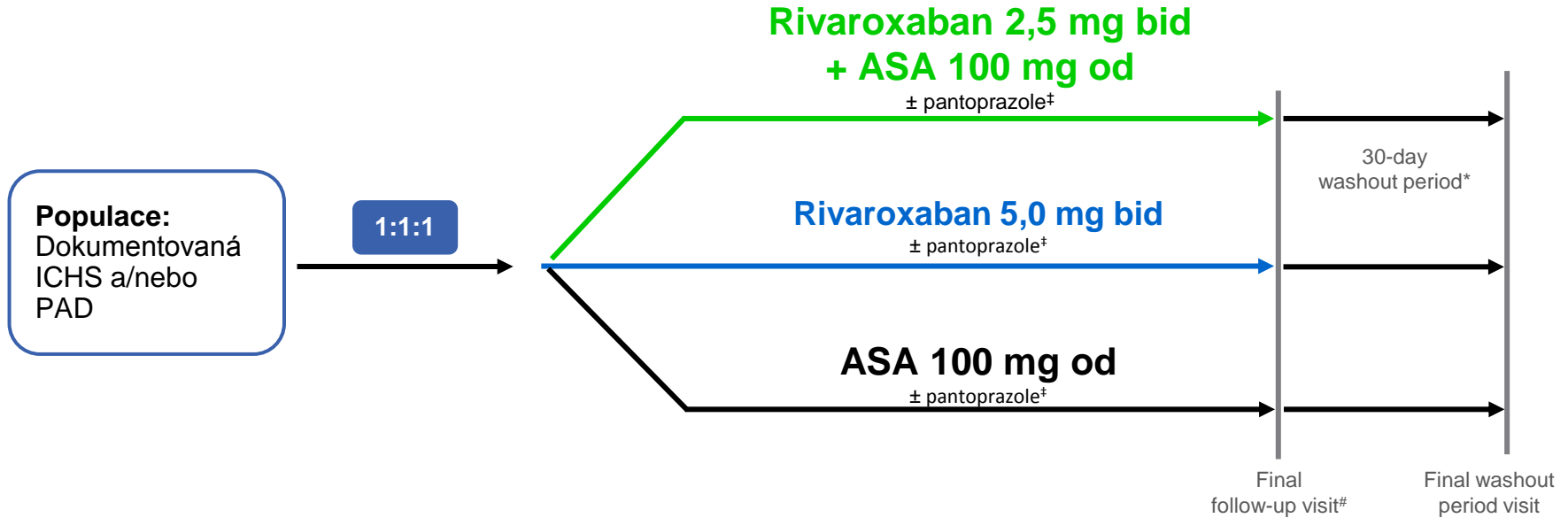
sníží riziko KV úmrtí, CMP nebo IM

ve srovnání s ASA 1x 100 mg

A zda:

- **Pantoprazol ve srovnání s placebem sníží riziko nežádoucích příhod v horní části GIT**

COMPASS design



*Patients treated according to local standard of care; [#]≤30 days of the required prespecified number of events having occurred

[‡]patients who were not receiving a proton pump inhibitor were randomized to pantoprazole 40 mg OD or pantoprazole placebo

Eikelboom JW *et al*, *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330

COMPASS studie

Široké spektrum pacientů se stabilní ICHS a/nebo PAD

Hlavní zařazující kritéria*

- ◆ **PAD**
- ◆ **ICHS s ≥ 1 z následujících:**
 - Věk ≥ 65 let
 - Věk < 65 let plus ateroskleróza u ≥ 2 cévních povodí nebo ≥ 2 dalších rizikových faktorů
 - Aktivní kuřák
 - Diabetes mellitus
 - Renální insuficience (eGFR < 60 ml/min)
 - Srdeční selhání
 - Nelakunární ischemická mrtvice ≥ 1 měsíc

Hlavní vylučující kritéria#

- ◆ Mrtvice ≤ 1 měsíce nebo jakákoliv hemoragická nebo lakunární mrtvice
- ◆ Těžké srdeční selhání (definováno ejekční frakcí $< 30\%$ nebo NYHA třídy III a IV)
- ◆ **Potřeba DAPT, jiné antiagregační terapie, nebo terapie orálními antikoagulancii**
- ◆ eGFR < 15 ml/min

*Including but not limited to; # any other exclusion criteria in conjunction with the local Product Information and any other contraindication listed in the local labelling for rivaroxaban or the comparator have to be considered

Eikelboom JW *et al*, *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330

COMPASS - Studijní populace

Definice ICHS

- **Infarkt myokardu** za posledních 20 let
NEBO
- **Postižení více koronárních tepen**[§] 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^a.

[§]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[#] ≥ 50 %.

^a 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 *t.j. vylučuje traumatické případy; #t.j. žádná ipsilaterální CMP/TIA během posledních 6 měsíců

Cíle studie

- **Primární**
 - Kompozit **KV úmrtí, CMP nebo IM** (MACE)
- **Sekundární**
 - ICHS úmrtí, iCMP, IM nebo akutní končetinová ischemie
 - KV úmrtí, iCMP, IM nebo akutní končetinová ischemie
 - **Mortalita**
- **Bezpečnost**
 - ISTH závažné krvácení (modifikované)

Doba sledování, adherence

- 6. únor, 2017 - Data and Safety Monitoring Board doporučila ukončení ramen rivaroxaban/ASA pro zjevný důkaz o účinnosti.
(kombinace **riva+ASA**: $Z = -4.59$, $P < 0.00001$; **rivaroxaban samotný**: $Z = -2.44$, $P = 0.01$)
- Ukončení v období březen-červen 2017
- **Průměrná doba sledování 23 měsíců**
- Následné sledování z 99.8 % kompletní

Základní charakteristiky pacientů

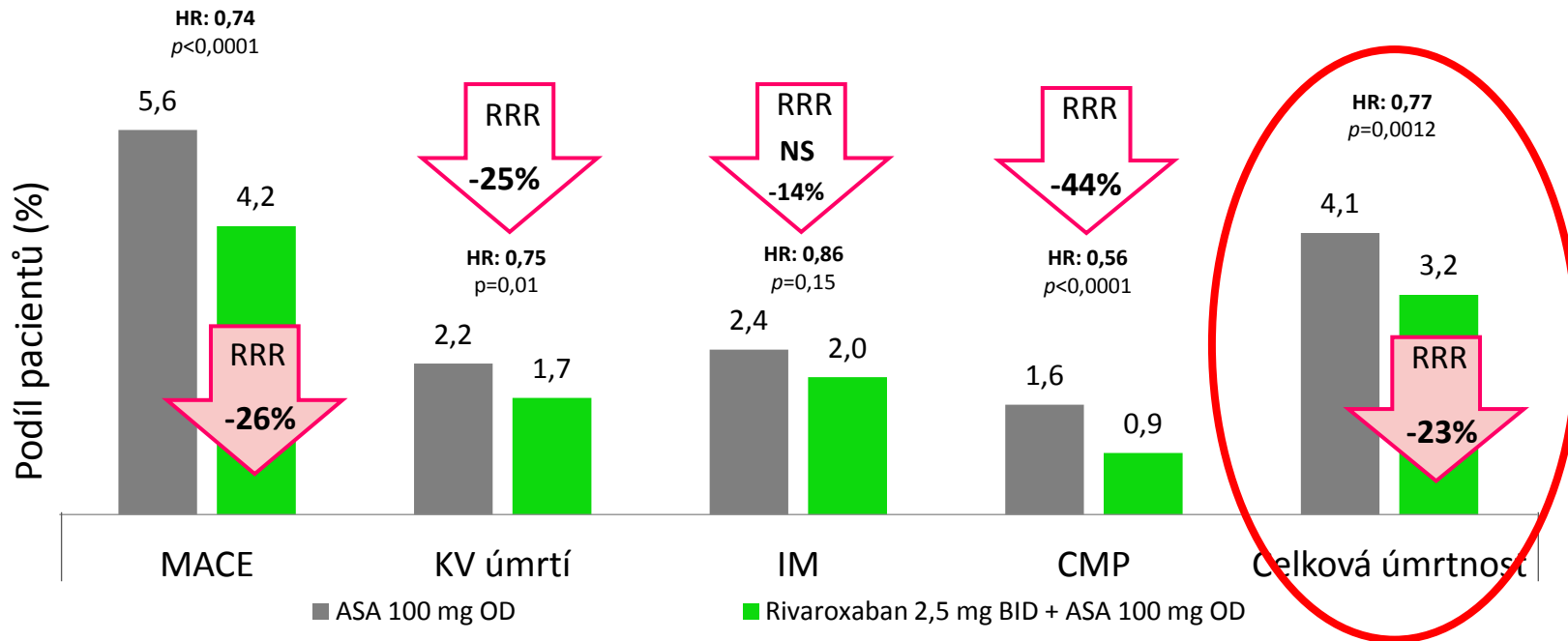
Charakteristika	Rivaroxaban + ASA N=9,152	Rivaroxaban N=9,117	ASA N=9,126
Věk, roky	68	68	68
Krevní tlak, mmHg	136/77	136/78	136/78
Celkový cholesterol, mmol/L	4,2	4,2	4,2
ICHS	91%	90%	90%
PAD	27%	27%	27%
Diabetes	38%	38%	38%
Hypolipidemika	90%	90%	89%
ACE-I nebo ARB	71%	72%	71%

Výsledky primárního cíle pro ICHS a PAD subpopulace

Subpopulace	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + ASA vs. ASA
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)
Pacienti jen s ICHS (n = 16 574)	347 (4.2%)	460 (5.6%)	0.74 (0.65-0.86) [#]
Pacienti jen s PAD (n = 4996)	126 (5.1%)	174 (6.9%)	0.72 (0.57-0.90) [#]

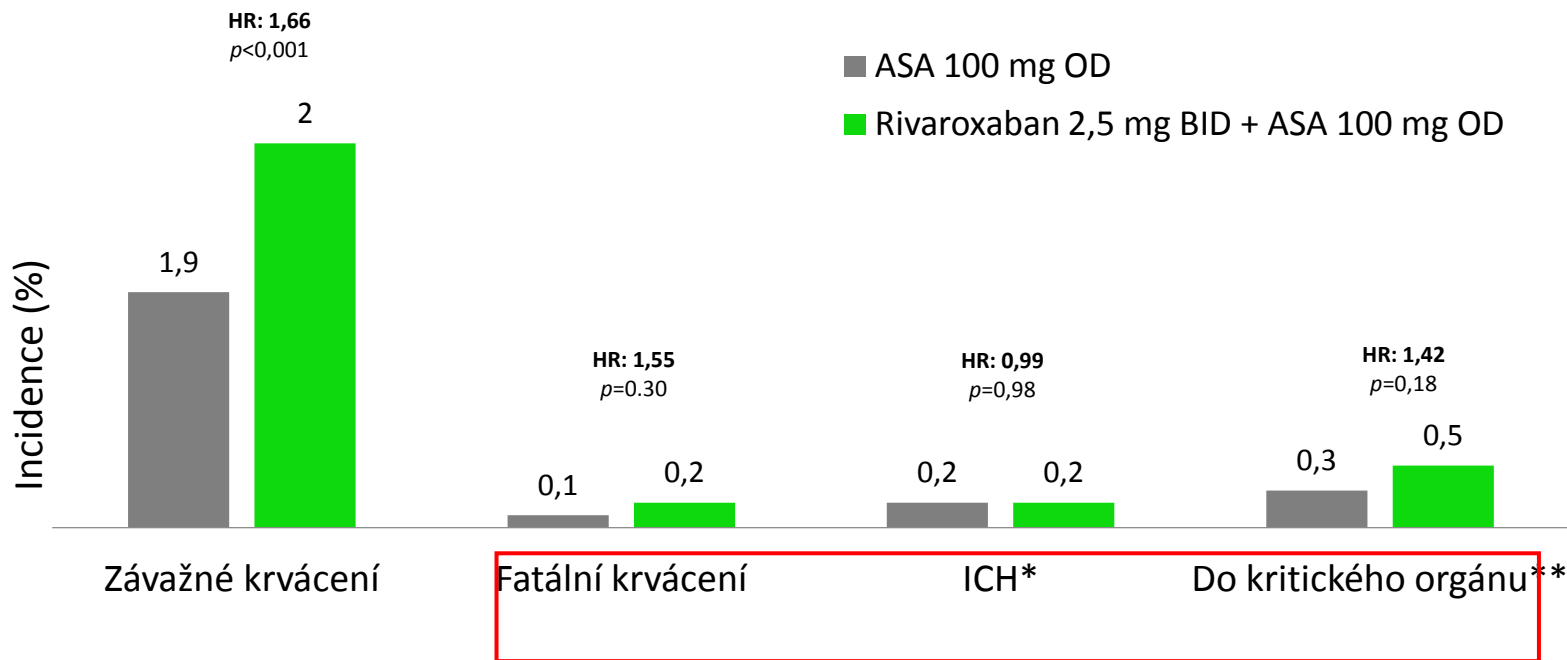
Výraznější benefit pro populaci pacientů s ICHS

Významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP v porovnání s ASA samotnou



V celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná) bylo pozorováno významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP (24 % RRR) a významné snížení mortality za všech příčin (18 % RRR).

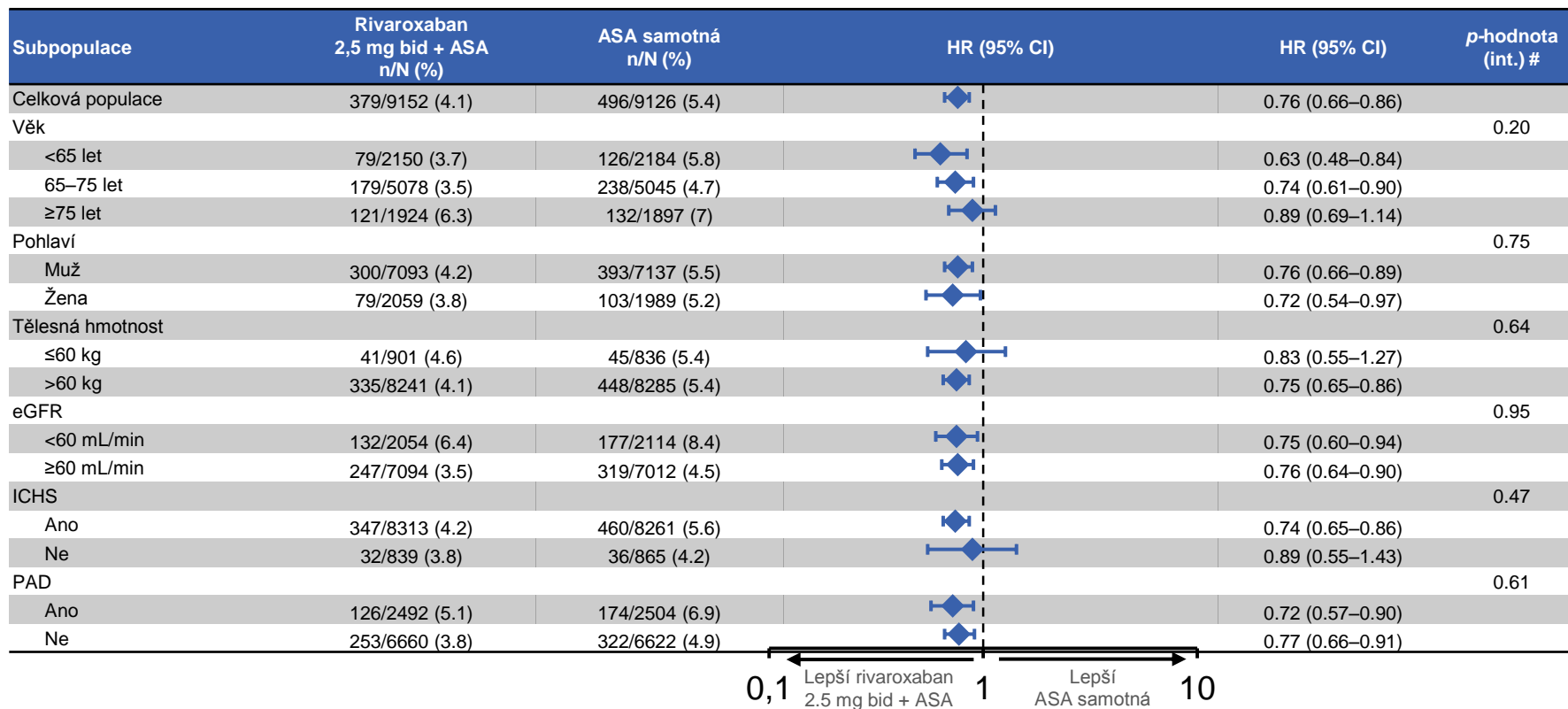
Vaskulární dávka Xarelta® + ASA nevedla k významnému zvýšení výskytu nejzávažnějších typů krvácení



Kumulativní riziko jednotlivých typů krvácení v celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná): závažné krvácení: 3,9 % vs. 2,5 % (HR: 1,70; 95 % CI, 1,40 – 2,05; p<0,001); fatální krvácení: 0,2 % vs. 0,1 % (HR: 1,49; 95 % CI, 0,67 – 3,33; p=0,32); nefatální intrakraniální krvácení: 0,4 % vs. 0,3 % (HR: 1,16; 95 % CI, 0,67 – 2,00; p=0,60); krvácení do kritického orgánu (nefatální, ne intrakraniální): 0,9 % vs. 0,7 % (HR: 1,28; 95 % CI, 0,88 – 1,86; p=0,20)

*Nefatální symptomatické;** Nefatální symptomatické bez intrakraniálního krvácení *Čistý klinický benefit: MACE, fatální krvácení či krvácení do kritického orgánu. ICH, intrakraniální krvácení; OD, 1x denně; BID, 2x denně; HR, poměr rizik; RRR = 1-HR (výpočet společnosti Bayer)

Duální inhibice s rivaroxabanem 2,5 mg bid + ASA benefit napříč subpopulacemi



Závěr studie COMPASS

Rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 1x 100 mg:

- Snižuje riziko KV úmrtí, iktu nebo infarktu
- **Snižuje celkovou mortalitu**
- Zvyšuje ne-kritická krvácení
- Celkový klinický prospěch (ischemické příhody mínus krvácení)

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Přidání druhého antitrombotického léku k ASA pro dlouhodobou sekundární prevenci by mělo být zváženo u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod a bez vysokého rizika krvácení	IIa	A
Přidání druhého antitrombotického léku k ASA pro dlouhodobou sekundární prevenci může být zváženo u pacientů s alespoň mírně zvýšeným rizikem ischemických příhod a bez vysokého rizika krvácení	IIb	A

Vysoké riziko ischemie je definováno jako:

- ◆ **Difuzní ICHS s postižením více cév s alespoň 1 z následujících:**
 - **Diabetes mellitus vyžadující medikaci**
 - Rekurentní IM
 - **Onemocnění periferních tepen (PAD)**
 - **CKD s eGFR 15–59 ml/min/1.73 m²**

Mírné riziko ischemie je definováno jako:

- ◆ **Alespoň 1 z následujících:**
 - Postižení více cév/Difuzní ICHS
 - Diabetes mellitus vyžadující medikaci
 - Rekurentní IM
 - Onemocnění periferních tepen (PAD)
 - Srdeční selhání
 - CKD s eGFR 15–59 ml/min/1.73 m²

ESC, Evropská kardiologická společnost; ICHS, ischemická choroba srdeční; IM, infarkt myokardu; PAD, onemocnění periferních tepen; CKD, chronické onemocnění ledvin; ASA, kyselina acetylsalicylová

3 typy pacientů



Dle úhradových podmínek v ČR

Platnost od 1.11.2019

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle 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 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 revascularizačních 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 zvoleno riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou další protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkové 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. Další protidestičková léčba byla 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 nezdvójnsobuje, 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 jablčným pyré a poté podána perorálně. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulanci 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 nedávno době, intrakraniální krvácení v nedávno době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Souběžná 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 hemoragickým nebo lukurním 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 cirhotiky 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 (CrCl) 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností, použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (CrCl 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. NSAID, kys. 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 zvážit 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 převážijí riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé poruchy, léčbu neupravené těžké arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, včetně retinopatie, bronchiektázie nebo plícní 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 ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním*. Pacienti s chlopněmi náhradami: Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje. Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprolyxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR).* Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímo působící perorální antikoagulační (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.* Spinalní/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 neokladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena možnost. Hladiny rivaroxabanu měřeně kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodnutích. 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 proteázy HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známakům a příznakům trombózy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolom pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.* Dronedarol by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSR/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.

Nežádoucí účinky: Časté: anémie, závrať, bolest hlavy, oční krvácení v. spojivkové hyperemie, 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:** trombocytóza, trombocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, ucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hematržóza, pocit indispozice, zvýšení hladiny HDL, lipázy, amylázy. **Vzácné:** hlouzkená, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestatická*, hepatitida*, 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 uchování: 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 posledního revize textu: 25. července 2019.

Účel 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 přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku a s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-XAR-CZ-0023-1

08/2019

* Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.