

Rivaroxaban ve světle zkušeností z reálné praxe

Symposium generálního partnera XXII. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP, společnosti Bayer, bylo věnováno problematice antikoagulační léčby pacientů s nevalvulární fibrilací síní a vysokým rizikem vzniku CMP. O rivaroxabanu ve světle nových dat měl hovořit prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc., z Brna, který ovšem vinou nepříznivé dopravní situace na dálnici D1 nemohl svou přednášku přednést osobně, a proto ho zastoupil prof. MUDr. Richard Češka, CSc., z III. Interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Ten se dále ve svém sdělení věnoval i tématu spolupráce mezi internistou a praktickým lékařem u pacientů s fibrilací síní. S problematikou antikoagulace u nemocných s renální insuficiencí posluchače seznámil prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., z Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze.

Fibrilace síní (FS) je nejčastější supraventrikulární arytmií a její výskyt v populaci za posledních dvacet let výrazně stoupá. V České republice je pravděpodobně více než 200 000 nemocných s již dokumentovanou FS a pokud by se brali v úvahu i pacienti s asymptomatickou formou arytmiie, stoupá toto číslo až na 500 000 jedinců. Fibrilace síní je spojena s vyšší mortalitou, zejména díky tromboembolickým komplikacím, z nichž nejčastější jsou cévní mozkové příhody. Pacienti s FS jsou častěji hospitalizováni, mají nižší kvalitu života, sníženou zátěžovou kapacitu(1).

Roční výskyt ischemické CMP u pacientů s fibrilací síní se dramaticky zvyšuje se vzrůstajícím CHADS₂ VASc skóre, přičemž u nemocných s hodnotami tohoto skóre 7 a 8 riziko CMP přesahuje 10 %. Pokud však tito pacienti užívají antikoagulační léčbu, jejich riziko klesá zhruba na polovinu. Naopak riziko intrakraniálního krvácení není touto intervencí téměř ovlivněno a zůstává velmi nízké i u vysoce rizikových pacientů (CHADS₂ VASc 7 a 8) (1)

Cílem moderní léčby fibrilace síní je proto vedle kontroly rytmu, především prevence tromboembolických komplikací na základě rizikové stratifikace pacienta. Pro odhad rizika CMP při fibrilaci síní existují různé skorovací systémy (CHADS₂ skóre, CHADS₂ VASc skóre), které hodnotí přítomnost různých rizikových faktorů a komorbidit. V této souvislosti je dobré připomenout, že pacienti s paroxysmální fibrilací síní mají stejné riziko tromboembolických komplikací jako jedinci s perzistující či permanentní fibrilací síní.

Až donedávna bylo zlatým standardem prevence CMP u pacientů s FS podávání antagonisty vitamínu K warfarinu (2) Jeho užití v praxi však velmi limituje jeho úzké terapeutické rozmezí vyžadující soustavné laboratorní monitorování hodnot INR. V posledních letech se však farmakologické možnosti lékařů pečujících o nemocné s FS rozrostly o nová perorální antikoagulantia (NOAC) s různým mechanismem účinku, s širším terapeutickým rozmezím oproti warfarinu a v neposlední řadě i s příznivějším bezpečnostním profilem.

Přímé srovnání jednotlivých NOAC v rámci jedné klinické studie však není k dispozici, tyto přípravky lze porovnávat pouze nepřímě, například podle charakteru pacientů zařazených do klinických studií. Z tohoto srovnání studií ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE a ENGAGE AF (7-10) vyplývá, že nejvíce rizikových pacientů (s CHADS₂ skóre 3-6) bylo zařazeno ve studii ROCKET AF (87 %)(7), v ostatních studiích tito nemocní představovali 30 až 52 % patientské populace. U pacientů ve studii ROCKET AF bylo také významně více zastoupeno srdeční selhání, diabetes a nemocní také ve větší míře prodělali CMP nebo TIA(7)

Zkušenosti z klinické praxe s rivaroxabanem(3,4)

I když klinické studie přinesly odpovědi na otázky vztahující se ke stanoveným cílovým parametrům, odborníci hledají další odpovědi na otázky, které mají vztah ke specifickým klinickým situacím. Například zda je výhodnější podání jedné či dvou dávek denně, jaký je

vztah NOAC k současnému podávání protidestičkové léčby, jaké jsou možnosti monitorování léčby, které léky a v jakých dávkách použít při poruše renálních funkcí atd. Pro nalezení odpovědí jsou potřebné další klinické studie, ale také analýzy dat zdravotních pojišťoven, různých registrů a také zkušeností z reálné klinické praxe.

Randomizované klinické studie však mají jistá omezení vyplývající z přísného dodržování protokolu studie a zařazovacích a vylučovacích kritérií. Neodráží tak zcela reálné klinické podmínky. Lepší obrázek o použití daného léku v běžné praxi pak dávají neintervenční studie. Z kategorie prospektivních observačních, neintervenčních studií fáze IV je také studie s názvem XANTUS, která měla za cíl dlouhodobé sledování téměř sedmi tisíc (n=6784) pacientů s fibrilací síní léčených rivaroxabanem v prevenci CMP a systémové embolizace. Primárním cílovým ukazatelem bylo závažné krvácení, celková mortalita, CMP nebo systémová embolizace a jakékoli jiné nežádoucí činky. Průměrný věk pacientů ve studii byl 71,5 let, jednalo se o polymorbidní nemocné (v 74,7 % byla přítomna hypertenze, v 19,6 % diabetes, v 19 % předchozí CMP, v 10 % byli pacienti po infarktu myokardu, v 18,6 % měli srdeční selhání). Nejvíce pacientů bylo ve vyšším riziku CMP (průměrné CHADS₂ VASc skóre bylo 3,4), relativně malé zastoupení měli nemocní s malým a naopak velmi vysokým rizikem CMP(5,6)

Po roce sledování se žádný z cílových ukazatelů (závažné krvácení, celková mortalita, CMP nebo systémová embolizace) nevyskytl u 96,1 % pacientů (n=6522), přičemž jednotlivé příhody kompozitního cíle přibývaly v čase lineárně. Incidence léčbu vyžadující CMP nebo systémových embolizací či závažných krvácení postupně narůstala a byla nejvyšší ve skupinách s nejvyššími hodnotami CHADS₂ VASc skóre. „Velmi dobrý výsledek byl zaznamenán v oblasti adherence pacientů k léčbě. Perzistence na rivaroxabanu ve studii XANTUS po 12 měsících činila 80 %, což je velmi pozitivní zjištění, zvláště porovnáme-li tyto výsledky s udávanou adherencí jiné chronické medikace, např. antidiabetické či antihypertenzní léčby, která se po 1,5 roce pohybuje pouze kolem 40 až 50 procent,“ upozorňuje prof. Češka. Závažné krvácení se ve studii XANTUS objevilo u necelých dvou procent pacientů (n=128;1,9 %) a bylo většinou léčeno konzervativně. „Lze tedy shrnout, že výsledky studie XANTUS, která sledovala užívání rivaroxabanu u velmi rizikových polymorbidních pacientů v reálné klinické praxi, potvrdily jeho účinnost a bezpečnost. U 96 % nemocných se během roku sledování nevyskytl žádný cílový ukazatel, tedy CMP nebo systémová embolizace, závažné krvácení nebo celková mortalita z jakékoli příčiny. Výskyt těchto ukazatelů byl vyšší i pacientů s vyšším rizikem. Při orientačním srovnání těchto výsledků se závěry klinické studie ROCKET AF, která potvrdila non-inferioritu rivaroxabanu vůči warfarinu, je vidět, že sledovaných příhod bylo ve studii XANTUS podobné procento nebo méně(5). To lze považovat za jakési potvrzení výsledků studie ROCKET AF(7) i v běžné klinické praxi,“ shrnuje prof. Češka s tím, že rivaroxaban je preferovaný nejen pro svou účinnost a bezpečnost, ale také kvůli možnosti podávání jednou denně, což přispívá k vyšší adherenci pacientů k této léčbě.

Další data z praxe přinese registr Garfield AF

Zkušenosti z reálné klinické praxe s léčbou nejen s rivaroxabanem, ale i s ostatními orálními antikoagulantii, shromažďuje také mezinárodní multicentrický registr s názvem Garfield AF, který by měl celkově prospektivně sledovat téměř 60 000 pacientů (do srpna 2015 bylo zatím zařazeno 45 000 nemocných) s nově diagnostikovanou fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem vzniku CMP z 35 zemí světa. Česká republika se na tomto registru také podílí. I když zařazování do registru ještě neskončilo, zajímavá jsou i některá předběžná data. Ta například ukazují, že v Evropě pacienty do registru ve 40 % zařazují praktičtí lékaři, ve 42 % lékaři v rámci hospitalizace v nemocnici, pouze v 15 % ambulantní specialisté, zbytek trombotická centra. V Americe je tento poměr naopak posunutý ve prospěch nemocniční péče

(56 % zařazených pacientů), 25 % nemocných zařadili ambulantní specialisté a jen 7 % praktici (12 % trombotická centra)(13,14).

Peče o nemocné s fibrilací síní je multioborová

Nad tím, jak by měla být zajištěna péče o pacienty s nevalvulární fibrilací síní v podmínkách českého zdravotnictví, se zamýšlel prof. Češka. Ukazuje se, že péče o nemocné s fibrilací síní není v ČR dominantně soustředěna na kardiology. Ve 30 % mají tyto pacienty v péči internisté, o stejné procento nemocných pečují praktičtí lékaři, kardiologové se o tyto nemocné starají „jen“ v 25 % a zbytek je v péči jiných odborností, například neurologů.

Podle prof. Češky praktický lékař sice dispenzarizuje tyto nemocné, ale jeho možnost vyšetřování a především preskripce NOAC je kvůli finančním limitům omezena. Proto by podle něj měli praktici mít kontakt na internistu ve svém nejbližším okolí a domluvit se s ním na dalším společném postupu. Internista má vedle možnosti zajistit komplexnější vyšetření a předepsat potřebnou moderní léčbu také k dispozici zázemí lůžkového oddělení. V případě potřeby další specializované péče lze využít i spolupráce s kardiologem nebo pacienta odeslat do trombotického centra.

V závěru svého sdělení prof. Češka ještě připomněl, že navzdory doporučení ESC 2012 i ČKS 2012, která preferují podání nových antikoagulancií před léčbou warfarinem, musejí čeští lékaři v každodenní praxi stále respektovat úhradová omezení zdravotních pojišťoven. Podle nich warfarin stále zůstává lékem první volby, i když v řadě zemí či regionů jsou již nová antikoagulantia preferována před warfarinem. „Také bychom neměli zapomínat, že i přes výrazný nárůst moderní antikoagulační léčby, stále existuje vysoké procento rizikových pacientů s nevalvulární fibrilací síní a neadekvátní či podhodnocenou antikoagulační léčbou. Proto bychom u nemocných s warfarinem při kolísání INR mimo terapeutické rozmezí nebo při přítomnosti nežádoucích účinků warfarinizace neměli otálet s přechodem na nová antikoagulantia,“ uzavírá prof. Češka.

Účinná a bezpečná prevence CMP u pacientů s renální insuficiencí

O antikoagulační léčbě u pacientů s chronickým onemocněním (CKD) ledvin hovořil v další přednášce prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., z Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze. Připomněl, že u dialyzovaných pacientů či nemocných s pokročilou renální insuficiencí byl warfarin dlouhodobě jedinou perorální možností antikoagulace. Jeho podání však představovalo vážná rizika v podobě lékových interakcí (polymorbidní pacienti s CKD mají často bohatou medikaci) či dalších závažných nežádoucích příhod jako jsou warfarinem indukovaná nefropatie, cévní kalcifikace, kalcifylaxe, kožní nekrózy a krvácení do CNS. Zavedení nových antikoagulancií do praxe by tak mohlo i pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin představovat možnost účinnější a bezpečnější prevence tromboembolických příhod.

Nežádoucí účinky warfarinizace u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD)

Warfarinem indukovaná nefropatie se jako klinická jednotka podle prof. Tesaře objevila teprve nedávno. Objevuje se i u nemocných bez CKD, ale u pacientů s renální insuficiencí je častější. „Může přispívat k progresi chronického onemocnění ledvin a zvyšuje riziko úmrtí u těchto nemocných. Warfarinem indukovaná nefropatie je charakteristická náhlým zhoršením renální funkce, krvácením do glomerulů a přítomností erytrocytárních válců v tubulech. Je definována jako náhlý vzestup sérového kreatininu o 0,3 mg/dl během týdne po překročení INR 3 bez známek krvácení. Riziko výskytu této nefropatie narůstá se vzrůstající proteinurií,“ upozorňuje prof. Tesař s tím, že riziko warfarinové nefropatie je vyšší zejména u starších pacientů s hypertenzí léčených aspirinem(18)

Chronická warfarinizace může také zvyšovat riziko cévních kalcifikací, které se mohou vyskytovat v koronárních i femorálních tepnách, aortálních chlopních, ale také v jiných periferních lokalizacích. Toto riziko roste s věkem pacienta a délkou užívání warfarinu. Specifickým problémem pacientů v chronickém dialyzačním programu jsou pak kalcifylace na trupu a končetinách, které souvisí s kalcifikacemi drobných cév(19). „Vedle věku a délky dialyzační léčby byla i v tomto případě silným prediktorem léčba warfarinem,“ dodává prof. Tesař s tím, že warfarin zvyšuje riziko této nežádoucí příhody přibližně desetkrát. Fibrilace síní je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin častá, ale podle prof. Tesaře většina pacientů není warfarinem léčena právě v důsledku obav z možných nežádoucích účinků této léčby a také z důvodu její malé účinnosti. Přitom pacienti s FS a CKD mají významně zvýšené riziko ischemické CMP.

Možnosti moderních antikoagulancií u CKD

Jaké jsou tedy možnosti použití nových antikoagulancií u pacientů s CKD a fibrilací síní? Přímý inhibitor trombinu, dabigatran, je až z 80 % vylučován renálně. U pacientů se sníženou glomerulární filtrací v rozmezí 30-49 ml/min se doporučuje snížené dávkování, při glomerulární filtraci pod 30ml/min je kontraindikován(20). „Z pohledu renální insuficience je však rozmezí glomerulární filtrace určené pro snížené dávkování poměrně úzké, protože v praxi může tento parametr u pacientů v závislosti na různých vlivech dosti kolísat, což může vést u nemocných se sníženou glomerulární filtrací až k riziku předávkování,“ upozorňuje prof. Tesař.

Naproti tomu rivaroxaban se až z 95 % váže na plasmatické bílkoviny a není proto dialyzovatelný. Jeho eliminace probíhá ledvinami jen ve zhruba jedné třetině. Při poklesu glomerulární filtrace tak u něj dochází jen k relativně nevýznamnému nárůstu plasmatické koncentrace. Při snížené glomerulární filtraci je doporučovaná redukce dávky rivaroxabanu na 15 mg u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 až 49 ml/min(3).

Dalším antikoagulačním přípravkem je apixaban, který je také relativně málo eliminován ledvinami (27 %). U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí se také doporučuje redukce dávky(21).

Žádný z uvedených léků podle prof. Tesaře zatím není doporučen u pacientů s dialyzačními hodnotami. „Celkově se dá říci, že nová antikoagulantia snižují riziko CMP a systémových embolizací, je jen otázkou do jaké míry lze tyto účinky extendovat pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Pacienti s CKD 3 byli sice zahrnuti i do velkých klinických studií s novými antikoagulantii, ale nebyli do nich zařazeni nemocní s glomerulární filtrací pod 30 ml/min. Obecně lze říci, že výsledky z hlediska účinnosti a bezpečnosti u této populace pacientů byly ve všech velkých klinických studiích s novými antikoagulantii srovnatelné. Jako výhodnější se jeví přípravky s malou renální clearancí, možnost podání i u CKD 4 a dávkování jednou denně,“ shrnuje prof. Tesař. Podle něj navíc farmakokinetické studie naznačují, že další redukce dávek rivaroxabanu u pacientů s glomerulární filtrací pod 15 ml/min by mohla být bezpečná. Tyto výsledky však ještě musejí být ověřeny v klinických studiích.

Seznam použité literatury:

1. Heinz P, et al.: Nová doporučení pro léčbu FS, Interní medicína pro praxi, 2013, 15(2); <http://wp.interna-cz.eu/guidelines/kardiologie/>
2. Hart RG et al: Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. Ann Intern Med. 1999;131:492-501.
3. SPC Xarelto 15 mg potahované tablety, SPC Xarelto 20 mg potahované tablety, SPC Xarelto 2,5 mg potahované tablety, SPC Xarelto 10 mg potahované tablety

4. <http://sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168899@&tab=prices>
5. Camm AJ et al, Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466;
6. Camm AJ et al, Vasc Health Risk Manag 2014;10:425–434
7. Patel MR et al, N Engl J Med 2011;365:883–891; <http://www.dcri.org/news-publications/slides-presentations/ROCKET-AF-LBCT-FINAL.ppt/view?searchterm=rocket>
8. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992;
9. Giugliano RP et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104;
10. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151;
11. Eikelboom JW et al. Circulation 2011;123(21):2363-2372
12. Hankey GJ et al. Lancet Neurol. 2012;11(4):315-322
13. GARFIELD AF“ <http://www.tri-london.ac.uk/garfield/status>
14. GARFIELD-AF: <http://www.tri-london.ac.uk/garfield/challenge-of-stroke-prevention/esc-part-6> Presented at ESC 2012 [accessed 29 Jun 2015]
15. Guidelines ESC 2012, ČKS 2013 pro FiS. European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747; Cor et Vasa 54 (2012) e341–e351
16. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin, Zima et al, 2014
17. SPC warfarin dle INN, www.sukl.cz
18. Brodsky SV, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011 Jul;80(2):181-9. doi: 10.1038/ki.2011.44. Epub 2011 Mar 9. PubMed PMID: 21389969; PubMed Central PMCID: PMC3675881
19. Kalcifikující uremická arteriolopatie(kalcifylaxe), S. Dusilová-Sulková
20. SPC Pradaxa, www.sukl.cz
21. SPC Eliquis, www.sukl.cz

Zkrácená informace o přípravku Xarelto 20 mg potahované tablety a o přípravku Xarelto 15 mg potahované tablety

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.

Složení a léková forma: Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg nebo 15 mg. Indikace: Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo tranzitorní ischemická ataka. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých. Dávkování a způsob podání: Tablety se mají užívat s jídlem. 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. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem. Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být poté dávka okamžitě následována enterální výživou. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF): 20 mg jednou denně. Léčba HŽT a PE: První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobá léčba (nejméně 3 měsíce) je indikována při přechodných

rizikových faktorech a dlouhodobá léčba při trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické HŽT nebo PE. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu léčby a rizika krvácení. S podáváním nad 12 měsíců jsou zkušenosti omezené. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. Vynechání dávky: Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. Převod z VKA na přípravek Xarelto: Léčba VKA má být ukončena. Xarelto má být podáno, pokud je $INR \leq 3,0$ (SPAF), nebo $INR \leq 2,5$ (léčba HŽT, PE a pro prevenci recidivy HŽT a PE). INR nelze použít na monitoraci léčby přípravkem Xarelto. Převod z přípravku Xarelto na VKA: Xarelto zvyšuje INR. Je možnost neadekvátní antikoagulace. Xarelto i VKA se podávají současně až do hladiny $INR \geq 2,0$, odběr INR se ale musí provádět nejdříve za 24 hodin po poslední dávce přípravku Xarelto. Převod z parenterálních antikoagulancií na Xarelto: První dávka se podává 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku nebo při vysazení kontinuálně podávaného antikoagulancia. Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulans: První dávka parenterálního antikoagulans se podává v době, kdy by měla být užita další dávka Xarelto. Speciální populace: Ledvinová nedostatečnost: Při clearance kreatininu 15-29 ml/min se doporučuje opatrnost. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min . SPAF: Clearance kreatininu 50-80 ml/min: dávka se neupravuje. Clearance kreatininu 15- 49 ml/min: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. Léčba HŽT a PE: Úvodní ani následná dávka se neupravuje (15 mg 2x denně 3 týdny a potom 20 mg jednou denně). Clearance kreatininu 15- 49 ml/min: Snižování dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převládá riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. Pacienti podstupující kardioverzi: Léčba přípravkem Xarelto může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze.* Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako jsou: současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), orálními antikoagulancii (warfarin, apixaban, dabigatran td.), se nedoporučuje s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby na léčbu rivaroxabanem nebo naopak nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. Fertilita, těhotenství a kojení: Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. Zvláštní upozornění a opatření: Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů. Podávání s opatrností: Pacienti s renální insuficiencí, zvláště při současném podávání silných inhibitorů CYP 3A4 (klaritromycin, erythromycin). Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. nesteroidní antirevmatika, kys.acetylsalicylová, antiagregancia). Při riziku vředové choroby

gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. Podávání se nedoporučuje: Krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé střevní onemocnění, esofagitida, gastritida a gastroesofageální refluxní choroba), cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze, pacienti s chlopenními náhradami, při intoleranci nebo malabsorpci glukózy a galaktózy, při podávání azolových antimykotik nebo inhibitorů proteáz HIV, pacientům léčeným dronedaronem. Invazivní procedura a chirurgický výkon: Xarelto se vysazuje nejméně 24 hodin předem, lze použít kalibrovanou kvantitativní analýzu anti-faktoru Xa. Pokud není výkon možné odložit, musí se zvážit zvýšené riziko krvácení. Léčba má být znovu zahájena pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii: Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyla pro tyto klinické situace stanovena. Spinální / epidurální anestezie nebo punkce: * S použitím rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností nejméně za dobu představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu. Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy 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. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. Nežádoucí účinky: Časté: anémie, závratě, bolesti hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematomy, epistaxe, hemoptýza, krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, poškození ledvin, horečka, periferní edém, slabost, zvýšená hladina transamináz, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. Méně časté: trombocytémie, alergická reakce, alergická dermatitida, cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, abnormity jaterní funkce, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšená hladina bilirubinu, ALP, LDH, lipázy, amylázy, GMT. Vzácné: žloutenka, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, zvýšení konjugovaného bilirubinu, cévní pseudoaneurysma. Není známo: kompartment syndrom, akutní renální selhání sekundárně po krvácení. V postmarketingovém sledování byly hlášeny následující nežádoucí účinky- angioedém, alergický edém, poruchy jater a žlučových cest, trombocytopenie.* Zvláštní opatření pro uchovávání: Žádné zvláštní podmínky. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer Pharma AG, 13342 Berlín, Německo. Registrační čísla: Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036. Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. Datum poslední revize textu: 6.července 2015. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Xarelto 20 mg potahované tablety a Xarelto 15 mg potahované tablety je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve všech schválených indikacích. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky naleznete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

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