

Vixargio

Príručka pre predpisujúceho lekára



Zoznam skratiek

ACS	akútny koronárny syndróm
AF	nevalvulárna fibrilácia predsiení
APCC	aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu
aPTT	aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
ASA	kyselina acetylsalicylová
CAD	ochorenie koronárnych artérií
CrCl	klírens kreatinínu
DVT	hlboká žilová trombóza
INR	vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT
LMWH	nízkomolekulárny heparín
NSAID	nesteroidné antiflogistiká
PAD	ochorenie periférnych artérií
PCC	koncentrát protrombínového komplexu
PCI	perkutánna koronárna intervencia
PE	pľúcna embólia
PT	protrombínový čas
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SNRI	inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu
TEE	transezofageálna echokardiografia
TIA	tranzitórny ischemický atak
VKA	antagonisti vitamínu K
VTE	venózný tromboembolizmus

Obsah

1. PREVENCIA CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY S NEVALVULÁRNOU FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ ..	6
1.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE	6
1.2 PERORÁLNE POUŽITIE	7
1.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT.....	7
1.4 KONTRAINDIKÁCIE	9
1.5 PREDÁVKOVANIE	11
1.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	11
1.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE.....	12
2. LIEČBA DVT A PE A PREVENCIA REKURENCIE DVT A PE U DOSPELÝCH A DETÍ	12
2.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE	12
2.2 PERORÁLNE POUŽITIE	17
2.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT.....	17
2.4 KONTRAINDIKÁCIE	20
2.5 PREDÁVKOVANIE	22
2.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	22
2.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE.....	23
3. PREVENCIA VTE U DOSPELÝCH PACIENTOV PODSTUPUJÚCICH ELEKTÍVNY CHIRURGICKÝ ZÁKROK NA NAHRADENIE BEDROVÉHO ALEBO KOLENNÉHO KLÍBU	23
3.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE	23
3.2 PERORÁLNE POUŽITIE	24
3.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT.....	24
3.4 KONTRAINDIKÁCIE	26
3.5 PREDÁVKOVANIE	28
3.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	29
3.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE.....	29

4. POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV S OCHORENÍM KORONÁRNYCH ARTERIÍ A OCHORENÍM PERIFÉRNYCH ARTERIÍ	29
4.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE	30
4.2 PERORÁLNE POUŽITIE	30
4.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT.....	31
4.4 KONTRAINDIKÁCIE	32
4.5 PREDÁVKOVANIE	35
4.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	35
4.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE.....	36
5. POUŽÍVANIE U PACIENTOV S ACS (SEKUNDÁRNA PREVENCIA PO AKÚTNOM KORONÁRNOM SYNDRÓME)	36
5.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE	36
5.2 PERORÁLNE POUŽITIE	37
5.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT.....	38
5.4 KONTRAINDIKÁCIE	39
5.5 PREDÁVKOVANIE	42
5.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	42
5.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE.....	43

Tento edukačný materiál (EM) obsahuje dôležité bezpečnostné informácie o Vixargiu (rivaroxaban) a rady týkajúce sa minimalizácie rizík lieku.

Túto príručku vypracovala spoločnosť Viatris Slovensko.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/ Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Viatris Slovensko, pv.slovakia@viatris.com, alebo telefonicky: +421 917 337 974.

Táto príručka slúži ako pomôcka k správne užívaniu lieku Vixargio v nasledujúcich indikáciách:

- Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (AF)
- Liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (neodporúča sa používať u hemodynamicky nestabilných pacientov s PE)
- Prevencia VTE (venózneho tromboembolizmu) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu
- Prevencia aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod
- Prevencia aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov v kombinácii s antikoagulačnou liečbou

Obsahuje nasledujúce informácie:

- Odporúčania pre dávkovanie
- Perorálne použitie
- Perioperatívny manažment
- Kontraindikácie
- Predávkovanie
- Manažment krvácajúcich komplikácií
- Testovanie koagulácie

Príručka pre predpisujúceho lekára

Príručka pre predpisujúceho lekára obsahuje odporúčania pri užívaní rivaroxabanu na minimalizáciu rizika krvácania počas liečby s Vixargiom.

Príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku Vixargio (SPC).

Vixargio pohotovostná karta pacienta

Pohotovostná karta pacienta sa musí poskytnúť každému pacientovi, ktorému sa predpíše Vixargio 2,5 mg*, 10 mg, 15 mg alebo 20 mg. Pacientovi a/alebo ošetrovateľovi je potrebné vysvetliť dôsledky antikoagulačnej liečby, s dôrazom najmä na potrebu:

- dodržiavania liečby
- užívania liekov s jedlom (iba pre 15 mg a 20 mg)
- rozpoznania prejavov alebo príznakov krvácania
- kedy vyhľadať lekársku pomoc

Pohotovostná karta pacienta informuje lekárov a zubných lekárov o antikoagulačnej liečbe pacienta a obsahuje informácie o kontaktoch pri naliehavých stavoch.

Pacient má byť poučený o nutnosti nosiť Pohotovostnú kartu pacienta vždy so sebou a predložiť ju každému zdravotníckemu pracovníkovi. Pacient má byť tiež poučený, aby zaškrtol príslušné políčko na Pohotovostnej karte pacienta, ktoré zodpovedá dávke, ktorá mu bola predpísaná.

***Do vypršania patentovej ochrany originálneho lieku nebude Vixargio v sile 2,5 mg dostupný.**

1. PREVENCIA CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY S NEVALVULÁRNOU FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ

Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.

1.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE

Odporúčaná dávka na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je 20 mg jedenkrát denne.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu (CrCl) 30-49 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne. Vixargio sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože obmedzené klinické údaje naznačujú signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabanu. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírens kreatinínu < 15 ml/min.

Vixargio sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu.

Dĺžka liečby:

Vixargio sa má užívať dlhodobo za predpokladu, že prínos prevencie cievnej mozgovej príhody prevažuje nad možným rizikom krvácania. V súlade s praxou antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické sledovanie.

Vynechanie dávky:

Ak sa vynechá dávka, pacient má ihneď užiť Vixargio a pokračovať nasledujúci deň užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka ako náhrada vynechanej dávky.

Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) so zavedením stentu:

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, u ktorých je potrebná liečba perorálnymi antikoagulanciami a ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu, sú limitované skúsenosti

s užívaním zníženej dávky Vixargia 15 mg jedenkrát denne (alebo 10 mg Vixargia jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y¹² maximálne po dobu 12 mesiacov.

Pacienti podstupujúci kardioverziu:

U pacientov, u ktorých je potrebná kardioverzia, sa liečba Vixargiom môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať. Pri kardioverzii riadenej transezofageálnou echokardiografiou (TEE) sa má u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulanciami, liečba Vixargiom začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou, pre zaistenie adekvátnej antikoagulácie.

1.2 PERORÁLNE POUŽITIE

Vixargio 15 mg a 20 mg sa musí užívať s jedlom. Užívanie týchto dávok lieku súčasne s jedlom podporuje požadovanú absorpciu liečiva, čím sa zabezpečí vysoká perorálna biologická dostupnosť.

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne. Po podaní rozdrvenej filmom obalenej tablety Vixargia 15 mg alebo 20 mg, sa má okamžite podať jedlo.

Rozdrvenú tabletu Vixargia je tiež možné podávať gastrickou sondou po potvrdení jej správneho umiestnenia. Rozdrvenú tabletu je možné podať v malom množstve vody cez gastrickú sondu s následným prepláchnutím vodou. Po podaní rozdrvenej filmom obalenej tablety Vixargia 15 mg alebo 20 mg, má ihneď nasledovať podanie enterálnej výživy.

1.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT

Ak je potrebný chirurgický alebo iný invazívny zákrok, liečba Vixargiom 15/20 mg sa má prerušiť aspoň 24 hodín pred zákrokom, ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nie je možné oddialiť, má sa vyhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Liečba Vixargiom sa má opätovne začať čo najskôr po chirurgickom alebo inom zákroku, za predpokladu, že to umožňuje klinický stav pacienta a na základe posúdenia adekvátnej hemostázy lekárom.

SPINÁLNA/EPIDURÁLNA ANESTÉZIA ALEBO PUNKCIA

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu

tromboembolických komplikácií existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť:

- pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov;
- súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu;
- traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou.

Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnostika a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. S použitím 15 alebo 20 mg Vixargia v týchto situáciách nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podaním Vixargia pri neuraxiálnej anestézii (epidurálna/spinálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil Vixargia. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok Vixargia nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe, a má sa zvážiť voči naliehavosti diagnostického zákroku.

Epidurálny katéter by sa mal na základe všeobecných farmakokinetických vlastností Vixargia zavádzať/odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní Vixargia (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2 v SPC). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky Vixargia uplynúť aspoň 6 hodín.

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie Vixargia sa má oddialiť o 24 hodín.

PRESTAVENIE Z LIEČBY ANTAGONISTAMI VITAMÍNU K (VKA) NA VIXARGIO

U pacientov, ktorí užívajú lieky na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie sa má liečba VKA ukončiť a keď je **INR $\leq$ 3,0 sa má začať liečba** Vixargiom.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia a preto sa na tento účel nemá používať. Monoterapia s Vixargiom nevyžaduje pravidelné monitorovanie koagulačných parametrov.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA VKA

Počas prestavovania liečby na iné antikoagulantia je dôležité zabezpečiť dostatočnú antikoaguláciu a zároveň minimalizovať riziko krvácania.

Počas prestavovania na VKA, sa má Vixargio a VKA podávať súbežne pokiaľ nie je INR $\geq 2,0$.

Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia.

Počas obdobia, keď pacienti užívajú rivaroxaban (Vixargio) aj VKA, INR sa nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou rivaroxabanu (Vixargia). Po ukončení liečby Vixargiom sa môže spoľahlivo stanoviť INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke.

PRESTAVENIE Z LIEČBY PARENTERÁLNYMI ANTIKOAGULANCIAMI NA VIXARGIO

- Pacienti s kontinuálne podávaným parenterálnym liekom, napr. intravenóznym nefrakcionovaným heparínom: Vixargio sa má začať užívať v čase ukončenia podávania parenterálneho lieku.
- Pacienti s parenterálnym liekom s fixnou dávkovacou schémou, ako je nízkomolekulárny heparín (LMWH): ukončíte podávanie parenterálneho lieku a začnete liečbu Vixargiom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA PARENTERÁLNE ANTIKOAGULANCIA

Prvú dávku parenterálneho antikoagulantia podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka Vixargia.

1.4 KONTRAINDIKÁCIE

Podobne ako všetky antikoagulantia, môže Vixargio zvýšiť riziko krvácania. Preto je liečba Vixargiom kontraindikovaná u týchto skupín pacientov:

- s klinicky významným aktívnym krvácaním
- so zraneniami alebo stavmi, ktoré sa považujú za významné riziko závažného krvácania. Môžu zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo oku, iné nedávne poranenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy, arterio-

venózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

- so súbežnou liečbou inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov
- s chorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C

Vixargio je tiež kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- počas tehotenstva. Ženy vo fertilnom veku sa musia počas liečby Vixargiom vyhnúť otehotneniu
- počas dojčenia. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV

Riziko krvácania sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. U niektorých podskupín pacientov hrozí zvýšené riziko krvácania a mali by byť dôsledne monitorovaní na výskyt prejavov a príznakov krvácania.

U týchto pacientov je potrebné sa rozhodnúť o liečbe po zhodnotení prínosov liečby v porovnaní s rizikom krvácania.

- **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** pozrite „odporúčania pre dávkovanie“, v časti pre pacientov s poruchou funkcie obličiek

• **Pacienti, ktorí zároveň užívajú iné lieky:**

- Systémová liečba azolovými antimykotikami (napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir): užívanie Vixargia sa neodporúča

- Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory

spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)

- **Pacienti s inými rizikovými faktormi krvácania:**

Podobne ako pri iných antitrombotikách, Vixargio sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané poruchy krvácania
- nekontrolovaná ťažká artériová hypertenzia
- iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvávacým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- vaskulárna retinopatia
- bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

- **Pacienti s protetickými chlopňami:**

Bezpečnosť a účinnosť Vixargia sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami, preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že u tejto skupiny pacientov Vixargio poskytuje adekvátnu antikoaguláciu.

1.5 PREDÁVKOVANIE

Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratrapeutických dávkach 50 mg Vixargia alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície. V prípade predávkovania možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

1.6 MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Ak dôjde ku krvávacým komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú Vixargio, nasledujúce podanie Vixargia sa má posunúť alebo sa má liečba prerušiť, podľa toho, čo je vhodnejšie.

Individuálna liečba krvácania môže zahŕňať:

- Symptomatickú liečbu, napr. mechanickú kompresiu, chirurgickú hemostázu, náhradu tekutín a hemodynamickú podporu, transfúziu krvných produktov alebo komponentov
- Pri život ohrozujúcom krvácaní, ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvede-
nými opatreniami, má sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora

faktora XA (andexanet alfa), alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú Vixargio.

V dôsledku vysokej väzbovosti Vixargia na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

1.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE

Liečba Vixargiom nevyžaduje rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak stanovenie plazmatických hladín Vixargia môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde údaje o expozícii Vixargia môžu pomôcť pri klinickom rozhodovaní, ako napr. pri predávkovaní a pri neodkladnom chirurgickom zákroku.

Vyšetrenia anti-Xa s kalibračnými roztokmi špecifickými pre rivaroxaban sú komerčne dostupné. Ak je to klinicky indikované, je možné hemostatický stav určiť stanovením protrombínového času (PT) pomocou Neoplastínu, tak ako je popísané v SPC.

Nasledujúce parametre koagulácie sú zvýšené: PT, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT (INR). Keďže analýza INR bola vypracovaná na hodnotenie účinkov VKA na PT, nie je vhodné používať INR na meranie aktivity Vixargio. Rozhodnutia týkajúce sa dávkovania alebo liečby by nemali byť založené na výsledkoch INR okrem prípadov prechodu z liečby Vixargiom na VKA, ako je popísané vyššie.

2. LIEČBA DVT A PE A PREVENCIA REKURENCIE DVT A PE U DOSPELÝCH A DETÍ

Liečba DVT a PE a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých a detí (neodporúča sa používať pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

2.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE

DOSPELÍ

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu u dospelých pacientov je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov. Po tejto počiatočnej liečbe nasleduje 20 mg **jedenkrát denne** počas obdobia pokračujúcej liečby. U pacientov s DVT/PE a poruchou funkcie obličiek sa môže zvážiť zníženie dávky.

Ak je indikovaná dlhodobá prevencia rekurencie DVT a PE (po ukončení najmenej 6 mesiacov

liečby DVT alebo PE), odporúčaná dávka je 10 mg **jedenkrát denne**. U pacientov, u ktorých sa riziko rekurencie DVT alebo PE považuje za vysoké, ako sú pacienti s komplikovanými komorbiditami, alebo u ktorých sa vyvinula rekurencia DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii s Vixargiom 10 mg **jedenkrát denne**, sa má zvážiť podávanie Vixargia 20 mg **jedenkrát denne**.

Vixargio 10 mg sa neodporúča pre začiatočných 6 mesiacov liečby DVT a PE.

Deti

Vixargio sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 mesiacov, ktoré:

- sa narodili skôr ako v <37. týždni tehotenstva, alebo
- majú telesnú hmotnosť menej ako 2,6 kg, alebo
- boli perorálne vyživovaní po dobu kratšiu ako 10 dní.

Dávkovanie Vixargia nie je možné spoľahlivo stanoviť a nebolo skúmané v týchto populáciách pacientov.

U všetkých ostatných detí sa má liečba Vixargiom začať po ≥ 5 dňoch od začiatočnej antikoagulačnej liečby parenterálnymi heparínmi.

Dávkovanie sa má stanoviť na základe telesnej hmotnosti. Na zabezpečenie udržania terapeutickej dávky je potrebné pravidelne sledovať telesnú hmotnosť dieťaťa a dávku prehodnocovať, a to hlavne u detí do 12 kg. Dávka sa má upraviť len na základe zmien telesnej hmotnosti.

Vixargio 15 mg tablety, Vixargio 20 mg tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu sa môžu použiť na dosiahnutie vhodnej dávky založenej na hmotnosti. Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, sa majú použiť iné liekové formy ako je **granulát na perorálnu suspenziu**.**

- Pre deti s hmotnosťou >2,6 kg do <30 kg, použite granulát na perorálnu suspenziu.
- Pre deti a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg do <50 kg, použite 15 mg tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu.
- Pre deti a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg, použite 20 mg tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu.

****Vixargio nie je dostupný vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.**

Dávkovacia schéma Vixargia prispôsobená telesnej hmotnosti pre deti od narodenia do veku menej ako 18 rokov v ml suspenzie a mg tablet.

Lieková forma	Telesná hmotnosť [kg]		Dávkovacia schéma [mg] (1mg rivaroxabanu =1ml suspenzie)			Celková denná dávka [mg] (1mg=1ml)
	Min	Max	1 krát denne	2 krát denne	3 krát denne	
Perorálna suspenzia	2,6	<3			0,8mg	2,4mg
	3	<4			0,9mg	2,7mg
	4	<5			1,4mg	4,2mg
	5	<7			1,6mg	4,8mg
	7	<8			1,8mg	5,4mg
	8	<9			2,4mg	7,2mg
	9	<10			2,8mg	8,4mg
	10	<12			3,0mg	9,0mg
	12	<30		5mg		10mg
Tablety alebo perorálna suspenzia	30	<50	15mg			15mg
	≤50		20mg			20mg

****Vixargio nie je dostupné vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.**

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Dospelí

Vixargio sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a jeho používanie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. Obmedzené klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) naznačujú, že plazmatické koncentrácie rivaroxabanu sú významne zvýšené. Preto sa má u týchto pacientov používať Vixargio s opatrnosťou.

Pacienti so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) alebo ťažkou (15-29 ml/min) poruchou funkcie obličiek liečení na akútnu DVT, akútnu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE nevyžadujú zníženie dávky.

Zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne sa má pri dlhodobej liečbe zvážiť, ak vyhodnotenéné riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Toto odporúčanie na použitie dávky 15 mg je odvodené z farmakokinetického modelovania a nebolo sledované v klinických podmienkach. Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

Vixargio sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu.

Deti

Deti vo veku 1 rok alebo staršie s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 až 80 ml/min/1,73 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Deti vo veku 1 rok alebo staršie so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie <50 ml/min/1,73 m²): Vixargio sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Deti do 1 roka: funkcia obličiek sa má stanoviť len pomocou sérového kreatinínu. Vixargio sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok s výsledkami sérového kreatinínu nad 97,5. percentilom, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Dĺžka liečby:

Dospelí

Dĺžka liečby sa má posúdiť individuálne po zhodnotení prospechu liečby voči riziku krvácania. V súlade s praxou antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické

sledovanie.

Deti

Všetky deti okrem detí vo veku do 2 rokov s trombózou súvisiacou s katétrom

Liečba s Vixargiom má pokračovať najmenej po dobu 3 mesiacov. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 12 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 3 mesiacoch sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

Deti vo veku do 2 rokov s trombózou súvisiacou s katétrom

Liečba s Vixargiom má pokračovať najmenej po dobu 1 mesiaca. Liečbu je možné predĺžiť až do doby 3 mesiacov, ak je to klinicky potrebné. Prínos a riziko pokračujúcej liečby po 1 mesiaci sa má vyhodnotiť individuálne, pričom treba vziať do úvahy riziko výskytu rekurentnej trombózy oproti potenciálnemu riziku krvácania.

Vynechanie dávky:

Dospelí

Liečebný režim dvakrát denne (15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov): Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Vixargio, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg Vixargia denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania na nasledujúci deň.

Liečebný režim jedenkrát denne (viac ako tri týždne): Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Vixargio a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

Deti

- **Liečebný režim jedenkrát denne:** Ak sa liek užíva jedenkrát denne, vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr, ako je to možné po zistení, avšak len v rovnaký deň. Ak to nie je možné, pacient má vynechať dávku a pokračovať ďalšou predpísanou dávkou. Pacient nemá užiť dve dávky, aby nahradil vynechanú dávku
- **Liečebný režim dvakrát denne:** Ak sa liek užíva dvakrát denne, vynechaná ranná dávka sa má užiť ihneď po zistení a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len v rovnaký večer.

- **Liečebný režim trikrát denne:** Ak sa liek užíva trikrát denne, treba sa jednoducho vrátiť k režimu trikrát denne v približnom intervale 8 hodín a ďalšia dávka sa má užiť bez nahradenia vynechanej dávky.

Nasledujúci deň má dieťa pokračovať v normálnom režime jedenkrát, dvakrát alebo trikrát denne.

2.2 PERORÁLNE POUŽITIE

Vixargio 15 mg a 20 mg tablety sa musia užívať s jedlom. Užívanie týchto dávok súčasne s jedlom podporuje požadovanú absorpciu liečiva, čím sa zabezpečí vysoká perorálna biologická dostupnosť.

Dospelí

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne. Po podaní rozdrvenej filmom obalenej tablety Vixargia 15 mg alebo 20 mg, sa má okamžite podať jedlo.

Rozdrvenú tabletu Vixargia je tiež možné podávať gastrickou sondou po potvrdení jej správneho umiestnenia. Rozdrvenú tabletu je možné podať cez gastrickú sondu v malom množstve vody s následným prepláchnutím vodou. Po podaní rozdrvenej filmom obalenej tablety Vixargia 15 mg alebo 20 mg, má ihneď nasledovať podanie enterálnej výživy.

Deti

Pre deti s hmotnosťou ≥ 30 kg, ktoré nedokážu prehĺtať celé tablety, sa majú použiť iné liekové formy - ako je granulát na perorálnu suspenziu. Vixargio nie je dostupné vo forme granulátu na perorálnu suspenziu. Ak sú predpísané dávky 15 alebo 20 mg Vixargia, a granulát pre perorálnu suspenziu nie je dostupný, majú sa podať 15 alebo 20 mg tabety rozdrvené a rozmiešané vo vode alebo jablkovom pyré tesne pred ich perorálnym podaním. Suspenzia a rozdrvené tablety Vixargia sa môžu podávať cez nazogastrickú alebo gastrickú výživovú sondu. Pred podaním Vixargia sa má potvrdiť správne umiestnenie sondy v žalúdku. Vyhnite sa podaniu Vixargia distálne do žalúdka.

2.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, pri ktorom dochádza k narušeniu celistvosti kože alebo slizníc, liečba Vixargio 15/20 mg sa má prerušiť minimálne 24 hodín pred zákrokom ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nemožno

oddialiť, má sa vyhodnotiť zvýšené riziko krvácania v dôsledku liečby Vixargiom voči naliehavosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má liečba Vixargiom opätovne začať čo najskôr, za predpokladu, že to umožňuje klinický stav pacienta a na základe posúdenia adekvátnej hemostázy lekárom.,

SPINÁLNA/EPIDURÁLNA ANESTÉZIA ALEBO PUNKCIA

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko sa môže zvýšiť:

- pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov;
- súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu;
- traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou.

Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnostika a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím 15 mg alebo 20 mg Vixargia v týchto situáciách.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním Vixargia pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil Vixargia. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok Vixargia nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe. Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností Vixargia, zavádzať/odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní Vixargia (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2 SPC). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky Vixargia uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie Vixargia sa má oddialiť o 24 hodín.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u detí liečených Vixargiom. V týchto prípadoch sa má liečba Vixargiom prerušiť a má sa zväziť podávanie krátkodobo pôsobiaceho parenterálneho antikoagulancia.

PRESTAVENIE Z LIEČBY ANTAGONISTAMI VITAMÍNU K (VKA) NA VIXARGIO

U pacientov, ktorí sa liečia na **DVT, PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE**, sa má liečba VKA ukončiť a keď je **INR $\leq$ 2,5** začať liečbu Vixargiom.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia a preto sa na tento účel nemá používať. Monoterapia Vixargiom nevyžaduje pravidelné monitorovanie parametrov koagulácie.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA VKA

Počas prestavovania liečby na iné antikoagulancia je dôležité zabezpečiť dostatočnú antikoaguláciu a zároveň minimalizovať riziko krvácania.

Dospelí a deti

Počas prestavovania na VKA, sa má Vixargio a VKA podávať súbežne pokiaľ nie je INR $\geq$ 2,0.

Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia.

Počas obdobia, keď pacienti užívajú Vixargio aj VKA, INR sa **nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Vixargia**. Po ukončení liečby Vixargiom sa môže spoľahlivo stanoviť INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke.

Deti

Deti, ktoré prechádzajú z Vixargia na VKA musia pokračovať v liečbe Vixargiom po dobu 48 hodín po prvej dávke VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania sa má pred ďalšou naplánovanou dávkou Vixargia zmerať INR. Odporúča sa súbežné podávanie Vixargia a VKA, až kým INR nedosiahne hodnotu $\geq$ 2,0.

PRESTAVENIE Z LIEČBY PARENTERÁLNymi ANTikoAGULANCiami NA VIXARGIO

- U pacientov liečených kontinuálne podávanými parenterálnymi liekmi ako je intravenóznym nefrakcionovaným heparínom: začnite liečbu Vixargiom v čase ukončenia podávania parenterálneho lieku.
- Pacienti s parenterálnym liekom s fixnou dávkovacou schémou, ako je nízkomolekulárny heparín (LMWH): ukončíte podávanie parenterálneho lieku a začnite liečbu Vixargiom 0 až 2

hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA PARENTERÁLNE ANTIKOAGULANCIA

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka Vixargia.

2.4 KONTRAINDIKÁCIE

Podobne ako všetky antikoagulancia, môže Vixargio zvyšovať riziko krvácania. Preto je Vixargio kontraindikovaný u týchto skupín pacientov:

- s klinicky významným aktívnym krvácaním
- so zraneniami alebo stavmi, ak sa považujú za výrazné riziko závažného krvácania. Môžu zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo oku, iné nedávne poranenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- so súbežnou liečbou inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby na alebo z Vixargia alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov
- s ochoreniami pečene súvisiacimi s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C
 - U detí je Vixargio kontraindikovaný na základe údajov získaných u dospelých, pretože nie sú dostupné žiadne klinické údaje u detí s poruchou funkcie pečene

Vixargio je tiež kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku sa musia počas liečby Vixargiom vyhnúť otehotneniu
- počas dojčenia. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV

Riziko krvácania sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. U niektorých podskupín pacientov hrozí zvýšené riziko krvácania a majú byť dôsledne monitorovaní na výskyt prejavov a príznakov krvácajúcich komplikácií. U týchto pacientov je potrebné rozhodnúť o liečbe po zhodnotení prínosov liečby v porovnaní s rizikom krvácania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

- pre dospelých pozrite „odporúčania pre dávkovanie“ kde nájdete odporúčania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek
- deti vo veku 1 rok a staršie s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie $50 \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie je potrebná úprava dávky. Vixargio sa neodporúča u detí vo veku 1 rok alebo staršie so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vixargio sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok s výsledkami sérového kreatinínu nad 97,5. percentilom, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pacienti, ktorí zároveň užívajú iné lieky:

- systémová liečba azolovými antimykotikami (napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir): používanie Vixargia sa neodporúča
- opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI).
- interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých. Rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Pre pediatrickú populáciu sa majú zohľadniť vyššie uvedené upozornenia týkajúce sa interakcií získané u dospelých.

Pacienti s inými rizikovými faktormi krvácania:

Podobne ako pri iných antitrombotikách, Vixargio sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú:

U dospelých:

- vrodené alebo získané poruchy krvácania
- nekontrolovaná ťažká artériová hypertenzia

- iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvávacým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- vaskulárna retinopatia
- bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

U detí:

- vrodené alebo získané poruchy krvácania
- nekontrolovaná ťažká arteriálna hypertenzia
- iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvávacým komplikáciám napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- vaskulárna retinopatia
- bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

Pacienti s protetickými chlopňami:

U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť Vixargia neskúmali, preto nie sú žiadne údaje, ktoré by podporovali, že v tejto skupine pacientov Vixargio poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Vixargiom neodporúča.

2.5 PREDÁVKOVANIE

Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg Vixargia alebo vyšších očakáva u dospelých maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície, nie sú však k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa supratherapeutických dávok u detí. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pri zvyšujúcich sa dávkach (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pri vyšších dávkach, aj keď sa užívajú s jedlom. Dostupná je špecifická reverzná látka antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabanu pre dospelých, ktorá však nie je stanovená u detí (pozri SPC pre andexanet alfa). V prípade predávkovania Vixargiom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

2.6 MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Ak dôjde ku krvávacým komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú Vixargio, nasledujúce podanie Vixargia sa má posunúť alebo sa má liečba prerušiť, podľa toho, čo je vhodnejšie.

Individuálna liečba krvácania môže zahŕňať:

- Symptomatickú liečbu, napr. mechanickú kompresiu, chirurgickú hemostázu, náhradu tekutín a hemodynamickú podporu, transfúziu krvných produktov alebo komponentov

Pri živote ohrozujúcom krvácaním, ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, má sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú Vixargio.

V dôsledku vysokej väzbovosti Vixargia na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

2.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE

Liečba Vixargiom nevyžaduje rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak stanovenie plazmatických hladín Vixargia môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde údaje o expozícii Vixargia môžu pomôcť pri klinickom rozhodovaní, ako napr. pri predávkovaní a pri neodkladnom chirurgickom zákroku.

Vyšetrenia anti-Xa s kalibračnými roztokmi špecifickými pre rivaroxaban sú komerčne dostupné. Ak je to klinicky indikované, je možné hemostatický stav určiť stanovením protrombínového času (PT) pomocou Neoplastínu, tak ako je popísané v SPC.

Nasledujúce parametre koagulácie sú zvýšené: PT, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT (INR). Keďže analýza INR bola vypracovaná na hodnotenie účinkov VKA na PT, nie je vhodné používať INR na meranie aktivity Vixargia. Rozhodnutia týkajúce sa dávkovania alebo liečby by nemali byť založené na výsledkoch INR okrem prípadov prechodu z liečby Vixargiom na VKA, ako je popísané vyššie.

3. PREVENCIA VTE U DOSPELÝCH PACIENTOV PODSTUPUJÚCICH ELEKTÍVNY CHIRURGICKÝ ZÁKROK NA NAHRADENIE BEDROVÉHO ALEBO KOLENNÉHO KLÚBU

3.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE

Odporúčaná dávka je 10 mg Vixargia, ktorá sa užíva perorálne **jedenkrát denne**. Začiatočná dávka sa má užiť 6 až 10 hodín po chirurgickom zákroku za predpokladu, že sa potvrdila hemostáza.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Vixargio sa musí používať opatrne u pacientov so ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens

kreatinínu 15 - 29 ml/min). Neodporúča sa použiť u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2 SPC).

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) alebo stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) poruchou funkcie obličiek liečených na prevenciu VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu nie je potrebná úprava dávky. Vixargio sa má užívať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min), ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu.

Dĺžka liečby:

Dĺžka liečby závisí od individuálneho rizika venózneho tromboembolizmu u pacienta, ktoré je dané typom ortopedického chirurgického zákroku.

- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický zákrok na bedrovom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 5 týždňov
- Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický zákrok na kolennom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 2 týždne

Vynechanie dávky:

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť Vixargio okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne ako predtým. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka ako náhrada vynechanej dávky.

3.2 PERORÁLNE POUŽITIE

Vixargio 10 mg možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne.

Rozdrvenú tabletu Vixargia je tiež možné podávať gastrickou sondou po potvrdení jej správneho umiestnenia. Rozdrvenú tabletu je možné podať cez gastrickú sondu v malom množstve vody s následným prepláchnutím vodou.

3.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT

Ak je potrebný chirurgický alebo iný invazívny zákrok, liečba Vixargiom 10 mg sa má prerušiť minimálne 24 hodín pred zákrokom ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nemožno oddialiť, má sa vyhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Liečba Vixargiom sa má opätovne začať čo najskôr po chirurgickom alebo inom zákroku, za

predpokladu, že to umožňuje klinický stav pacienta a na základe posúdenia adekvátnej hemostázy lekárom.

SPINÁLNA/EPIDURÁLNA ANESTÉZIA ALEBO PUNKCIA

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií existuje riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť:

- pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov;
- súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu;
- traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou

Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnostika a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním Vixargia pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil Vixargia. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok Vixargia nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe.

Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností rivaroxabanu, zavádzať/odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov poslednom podaní rivaroxabanu a (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2 SPC). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky Vixargia uplynúť najmenej 6 hodín. Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie Vixargia sa má oddialiť o 24 hodín.

PRESTAVENIE Z LIEČBY ANTAGONISTAMI VITAMÍNU K (VKA) NA VIXARGIO

U pacientov, ktorí sa liečia na akútnu **DVT, PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE** sa má

liečba VKA ukončiť a keď je **INR $\leq$ 2,5** začať liečbu Vixargiom.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia, a preto sa na tento účel nemá používať. Monoterapia Vixargiom nevyžaduje pravidelné monitorovanie koagulačných parametrov.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA VKA

Počas prestavovania liečby na iné antikoagulancia je dôležité zabezpečiť dostatočnú antikoaguláciu a zároveň minimalizovať riziko krvácania.

Počas prestavovania na VKA, sa má Vixargio a VKA podávať súbežne pokiaľ nie je **INR $\geq$ 2,0**.

Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia.

Počas obdobia, keď pacienti užívajú Vixargio aj VKA, **INR sa nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Vixargia.** Po ukončení liečby Vixargiom sa môže spoľahlivo stanoviť INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke.

PRESTAVENIE Z LIEČBY PARENTERÁLNYMI ANTIKOAGULANCIAMI NA VIXARGIO

- U pacientov súčasne používajúcich parenterálne antikoagulancium napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín: Vixargio sa má začať užívať v čase ukončenia podávania parenterálneho lieku.
- Pacienti s parenterálnym liekom s fixnou dávkovacou schémou, ako je nízkomolekulárny heparín (LMWH): ukončíte podávanie parenterálneho lieku a začnete liečbu Vixargiom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA PARENTERÁLNE ANTIKOAGULANCIA

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, v ktorom sa mala užiť nasledujúca dávka Vixargia.

3.4 KONTRAINDIKÁCIE

Podobne ako všetky antikoagulancia, Vixargio môže zvyšovať riziko krvácania. Preto je Vixargio kontraindikovaný u týchto skupín pacientov:

- s klinicky významným aktívnym krvácaním
- so zraneniami alebo stavmi, ak sa považujú za výrazné riziko závažného krvácania. Môžu zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych

novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo oku, iné nedávne poranenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

- súbežne liečených inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov
- s ochorením pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C

Vixargio je tiež kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- počas tehotenstva. Ženy vo fertilnom veku sa musia počas liečby Vixargiom vyhnúť otehotneniu
- počas dojčenia. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV

Riziko krvácania sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. U niektorých podskupín pacientov hrozí zvýšené riziko krvácania a mali by byť dôsledne monitorovaní na výskyt prejavov a príznakov krvácania.

U pacientov, ktorí dostávajú Vixargio na prevenciu VTE po elektívnom chirurgickom zákroku a nahradení bedrového alebo kolenného kĺbu, sa to môže uskutočniť pravidelným lekársym vyšetrením pacientov, dôkladným sledovaním drenáže chirurgickej rany a pravidelnými meraniami hemoglobínu. Akýkoľvek neobjasniteľný pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku má viesť k hľadaniu zdroja krvácania. Rozhodnutie o liečbe u týchto pacientov sa má urobiť po zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania:

- **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** Pozri „odporúčania pre dávkovanie“ pre pacientov s poruchou funkcie obličiek

• **Pacienti, ktorí zároveň užívajú iné lieky:**

- o Užívanie Vixargia sa neodporúča so systémovými azolovými antimykotikami (napríklad ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir)
- o Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súběžne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)

• **Pacienti s inými rizikovými faktormi krvácania:**

Podobne ako pri iných antitrombotikách, Vixargio sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania ako sú:

- o vrodené alebo získané poruchy krvácania
- o nekontrolovaná ťažká artériová hypertenzia
- o iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvávacým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- o vaskulárna retinopatia
- o bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

• **Pacienti s protetickými chlopňami:**

Bezpečnosť a účinnosť Vixargia sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami, preto nie sú žiadne údaje, ktoré by potvrdzovali, že v tejto skupine pacientov Vixargio poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. Liečba s Vixargiom sa u týchto pacientov neodporúča.

3.5 PREDÁVKOVANIE

Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg Vixargia alebo vyšších očakáva u dospelých maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície. V prípade predávkovania možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

3.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Ak u pacienta, ktorý užíva Vixargio dôjde ku krváčavým komplikáciám, nasledujúce podanie Vixargia sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodnejšie. Individuálna liečba krvácania môže zahŕňať:

- Symptomatickú liečbu, napr. mechanickú kompresiu, chirurgický zákrok, náhradu tekutín, hemodynamickú podporu, transfúziu krvných produktov alebo komponentov
 - Pri život ohrozujúcom krvácaní, ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, má sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), ale-bo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú Vixargio.

V dôsledku vysokej väzbovosti Vixargia na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

3.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE

Liečba Vixargiom nevyžaduje rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak stanovenie plazmatických hladín Vixargia môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde údaje o expozícii Vixargia môžu pomôcť pri klinickom rozhodovaní, ako napr. pri predávkovaní a pri neodkladnom chirurgickom zákroku.

Vyšetrenia anti-Xa s kalibračnými roztokmi špecifickými pre rivaroxaban sú komerčne dostupné. Ak je to klinicky indikované, je možné hemostatický stav určiť stanovením protrombínového času (PT) pomocou Neoplastínu, tak ako je popísané v SPC.

Nasledujúce parametre koagulácie sú zvýšené: PT, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT (INR). Keďže analýza INR bola vypracovaná na hodnotenie účinkov VKA na PT, nie je vhodné používať INR na meranie aktivity Vixargia. Rozhodnutia týkajúce sa dávkovania alebo liečby by nemali byť založené na výsledkoch INR okrem prípadov prechodu z liečby Vixargiom na VKA, ako je popísané vyššie.

4. POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV S OCHORENÍM KORONÁRNYCH ARTERIÍ A OCHORENÍM PERIFÉRNYCH ARTERIÍ

**Do vypršania patentovej ochrany originálneho lieku nebude Vixargio v sile 2,5 mg dostupný.*

Prevenca aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

4.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE

Pacienti užívajúci Vixargio 2,5 mg dvakrát denne majú užiť aj dennú dávku 75-100 mg kyseliny acetylsalicylovej (ASA).

Bezpečnosť a účinnosť Vixargia 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s ASA a klopidogrelom/tiklopidínom sa skúmali len u pacientov s nedávno prekonaným ACS (viď nižšie).

U pacientov s CAD/PAD sa duálna antiagregačná liečba v kombinácii s Vixargiom 2,5 mg dvakrát denne neskúmala.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. Vixargio sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) a jeho používanie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–49 ml/min), ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu, sa má Vixargio používať s opatrnosťou.

Dĺžka liečby:

Dĺžka liečby sa má určiť pre každého jednotlivého pacienta na základe pravidelných vyšetrení, po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania.

Vynechanie dávky:

Ak dôjde ku vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou 2,5 mg Vixargia, ktorá je odporúčaná ako ďalšia v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku.

4.2 PERORÁLNE POUŽITIE

Vixargio 2,5 mg možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s

vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne.

Rozdrvenú tabletu Vixargia je tiež možné podávať gastrickou sondou po potvrdení jej správneho umiestnenia. Rozdrvenú tabletu je možné podať cez gastrickú sondu v malom množstve vody s následným prepláchnutím vodou.

4.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT

Ak je potrebný chirurgický alebo iný invazívny zákrok, liečba Vixargiom 2,5 mg sa má prerušiť minimálne 12 hodín pred zákrokom, ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nemožno oddialiť, má sa vyhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku. Liečba Vixargiom sa má opätovne začať čo najskôr po chirurgickom alebo inom zákroku, za predpokladu, že to umožňuje klinický stav pacienta a na základe posúdenia adekvátnej hemostázy lekárom.

SPINÁLNA/EPIDURÁLNA ANESTÉZIA ALEBO PUNKCIA

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť:

- pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov;
- súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu;
- traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou

Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 2,5 mg Vixargia s ASA samostatne alebo v kombinácii s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním Vixargia pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil Vixargia. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy,

keď je predpokladaný antikoagulačný účinok Vixargia nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe. Inhibítory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii o danom lieku (SPC).

PRESTAVENIE Z LIEČBY ANTAGONISTAMI VITAMÍNU K (VKA) NA VIXARGIO

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia a preto sa na tento účel nemá používať. Monoterapia Vixargiom nevyžaduje pravidelné monitorovanie koagulačných parametrov.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA VKA

Počas prestavovania liečby na iné antikoagulanty je dôležité zabezpečiť dostatočnú antikoaguláciu a zároveň minimalizovať riziko krvácania.

Počas prestavovania na VKA, sa má Vixargio a VKA podávať súbežne pokiaľ nie je **INR $\geq 2,0$** .

Počas prvých dvoch dní obdobia prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia.

Počas obdobia, keď pacienti užívajú Vixargio aj VKA, **INR sa nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Vixargia.** Po ukončení liečby Vixargiom sa môže spoľahlivo stanoviť INR najskeôr 24 hodín po poslednej dávke.

PRESTAVENIE Z LIEČBY PARENTERÁLNymi ANTIKOAGULANCiami NA VIXARGIO

- U pacientov súčasne používajúcich parenterálne antikoagulanty napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín: Vixargio sa má začať užívať v čase ukončenia podávania parenterálneho lieku
- Pacienti s parenterálnym liekom s fixnou dávkovacou schémou, ako je nízkomolekulárny heparín (LMWH): ukončíte podávanie parenterálneho lieku a začnete liečbu Vixargiom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA PARENTERÁLNE ANTIKOAGULANCIA

Prvú dávku parenterálneho antikoagulantu podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka Vixargia.

4.4 KONTRAINDIKÁCIE

Podobne ako všetky antikoagulanty, môže Vixargio zvyšovať riziko krvácania. Preto je liečba

Vixargiom kontraindikovaná u týchto skupín pacientov:

- s klinicky významným aktívnym krvácaním
- so zraneniami alebo stavmi ak sa považujú za výrazné riziko závažného krvácania. Môžu zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo oku, iné nedávne poranenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality
- so súbežnou liečbou inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri predstavovaní antikoagulačnej liečby alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov
- s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C
- s ACS, ktorí mali predchádzajúcu cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) a dostávajú antiagregačnú liečbu

Taktiež súbežná liečba CAD/PAD s Vixargiom 2,5 mg a ASA je kontraindikovaná u pacientov s prekonanou hemoragickou alebo lakunárnou cievnu mozgovou príhodou, alebo akoukoľvek cievnu mozgovou príhodou prekonanou v priebehu predchádzajúceho mesiaca.

Vixargio je tiež kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- počas tehotenstva. Ženy vo fertilnom sa musia počas liečby Vixargiom vyhnúť otehotneniu
- počas dojčenia. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV

Riziko krvácania sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. U niektorých podskupín pacientov hrozí zvýšené riziko krvácania a mali by byť dôsledne monitorovaní na výskyt prejavov a príznakov

krvácania. Použitie u týchto pacientov má byť v rovnováhe s prínosom v oblasti prevencie aterotrombotických príhod. Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku má viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

- **Pacienti s CAD/PAD:**

U pacientov s akútnou trombotickou príhodou alebo vaskulárnym zákrokom a potrebou duálnej antiagregačnej liečby sa má posúdiť pokračovanie v liečbe Vixargiom 2,5 mg dvakrát denne v závislosti od typu príhody alebo zákroku a antiagregačného režimu

- **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** pozri „odporúčania pre dávkovanie“ časť pre pacientov s poruchou funkcie obličiek

- **Pacienti, ktorí zároveň užívajú iné lieky:**

- o Používanie Vixargia sa neodporúča so systémovými azolovými antimykotikami (napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir)
- o Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibítormi agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI)
- o Pacienti liečení na CAD alebo PAD s Vixargiom v kombinácii s ASA by mali dostávať súbežnú liečbu s NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania

- **Pacienti s inými rizikovými faktormi krvácania:**

Podobne ako pri iných antitrombotikách, Vixargio sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania ako:

- o vrodené alebo získané poruchy krvácania
- o nekontrolovaná ťažká artériová hypertenzia
- o iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvávacým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- o vaskulárna retinopatia
- o bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

- **Pacienti s protetickými chlopňami:**

Bezpečnosť a účinnosť Vixargia sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami, preto nie sú žiadne údaje ktoré by potvrdzovali, že Vixargio poskytuje adekvátnu antikoaguláciu v tejto skupine pacientov. Liečba s Vixargiom sa u týchto pacientov neodporúča.

- **Vixargio sa má používať s opatrnosťou u pacientov s CAD/PAD:**

Vixargio podávaný súčasne s ASA sa má používať s opatrnosťou u pacientov s CAD/PAD:

- o s vekom ≥ 75 rokov. Pomer prínosu a rizika liečby sa má pravidelne individuálne vyhodnocovať
- o s nižšou telesnou hmotnosťou (< 60 kg)
- o u pacientov s CAD so závažným symptomatickým srdcovým zlyhávaním. Údaje zo štúdií naznačujú, že takíto pacienti môžu mať menší prínos z liečby Vixargiom (ďalšie informácie nájdete v SPC v časti 5.1)

4.5 PREDÁVKOVANIE

Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg Vixargia alebo vyšších očakáva dospelých maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície. V prípade predávkovania možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

4.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Ak u pacienta, ktorý užíva Vixargio dôjde ku krváčavým komplikáciám, nasledujúce podanie Vixargia sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho čo je vhodnejšie. Individuálna liečba krvácania môže zahŕňať:

- Symptomatickú liečbu, napr. mechanickú kompresiu, chirurgický zákrok, náhradu tekutín, hemodynamickú podporu, transfúziu krvných produktov alebo komponentov
- Pri život ohrozujúcom krvácaní, ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, má sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u

pacientov, ktorí užívajú - Vixargio.

V dôsledku vysokej väzbovosti Vixargia na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

4.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE

Liečba Vixargiom nevyžaduje rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak stanovenie plazmatických hladín Vixargia môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde údaje o expozícii Vixargia môžu pomôcť pri klinickom rozhodovaní, ako napr. pri predávkovaní a pri neodkladnom chirurgickom zákroku.

Vyšetrenia anti-Xa s kalibračnými roztokmi špecifickými pre rivaroxaban sú komerčne dostupné. Ak je to klinicky indikované, je možné hemostatický stav určiť stanovením protrombínového času (PT) pomocou Neoplastínu, tak ako je popísané v SPC.

Nasledujúce parametre koagulácie sú zvýšené: PT, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT (INR). Keďže analýza INR bola vypracovaná na hodnotenie účinkov VKA na PT, nie je vhodné používať INR na meranie aktivity Vixargia. Rozhodnutia týkajúce sa dávkovania alebo liečby by nemali byť založené na výsledkoch INR okrem prípadov prechodu z liečby Vixargiom na VKA, ako je popísané vyššie.

5. POUŽÍVANIE U PACIENTOV S ACS (SEKUNDÁRNA PREVENČIA PO AKÚTNOM KORONÁRNOM SYNDRÓME)

**Do vypršania patentovej ochrany originálneho lieku nebude Vixargio v sile 2,5 mg dostupný.*

Prevenčia aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov, pri súbežnom podávaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samostatne alebo ASA v kombinácii s klopídogrelom alebo tiklopidínom.

5.1 ODPORÚČANIA PRE DÁVKOVANIE

Liečbu je potrebné pri jednotlivých pacientoch pravidelne prehodnocovať so zvážením rizika ischemických udalostí oproti rizikám krvácania. Predĺženie liečby na obdobie dlhšie ako 12 mesiacov je potrebné zvážiť individuálne, pretože je len málo skúseností s liečbou trvajúcou do 24 mesiacov.

Odporúčaná dávka Vixargia 2,5 mg dvakrát denne sa má začať čo najskôr po stabilizácii príhody AKS, najskôr 24 hodín po prijatí do zdravotníckeho zariadenia v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená.

Okrem Rivaroxabanu (Vixargia) 2,5 mg majú pacienti užívať aj dennú dávku 75-100 mg kys. acetylsalicylovej (ASA) alebo dennú dávku 75-100 mg ASA spolu s dennou dávkou 75 mg klopidoogrelu alebo so štandardnou dennou dávkou tiklopidínu.

Liečba v kombinácii s inými antiagreganciami, napr. prasugrelom alebo tikagrelorom sa neskúmala, a preto sa neodporúča.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Vixargio sa musí používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min, keďže obmedzené klinické údaje u týchto pacientoch naznačujú významné zvýšenie plazmatickej koncentrácie rivaroxabanu, v dôsledku čoho sa zvyšuje riziko krvácania. Neodporúča sa používať Vixargio u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min). Vixargio sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min), ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu.

Dĺžka liečby:

Liečbu je potrebné pri jednotlivých pacientoch pravidelne prehodnocovať so zvážením rizika ischemických udalostí oproti rizikám krvácania. Predĺženie liečby na obdobie dlhšie ako 12 mesiacov je potrebné zvážiť individuálne, pretože je len málo skúsenosti s liečbou trvajúcou do 24 mesiacov.

Vynechanie dávky:

Ak dôjde ku vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou 2,5 mg Vixargio, ktorá je odporúčaná ako ďalšia v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku.

5.2 PERORÁLNE POUŽITIE

Vixargio 2,5 mg možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne.

Rozdrvenú tabletu Vixargia je tiež možné podávať gastrickou sondou po potvrdení jej správneho umiestnenia. Rozdrvenú tabletu je možné cez gastrickú sondu podávať v malom množstve vody s následným prepláchnutím vodou.

5.3 PERIOPERATÍVNY MANAŽMENT

Ak je potrebný chirurgický alebo iný invazívny zákrok, liečba Vixargiom 2,5 mg sa má prerušiť minimálne 12 hodín pred zákrokom ak je to možné a na základe klinického posúdenia lekára. Ak zákrok nemožno oddialiť, má sa vyhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku. Liečba Vixargiom sa má opätovne začať čo najskôr po chirurgickom alebo inom zákroku, za predpokladu, že to umožňuje klinický stav pacienta a na základe posúdenia adekvátnej hemostázy lekárom.

SPINÁLNA/EPIDURÁLNA ANESTÉZIA ALEBO PUNKCIA

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť:

- pooperačným použitím dočasne zavedených epidurálnych katétrov;
- súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu;
- traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou

Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologickej funkcie, je nevyhnutná bezodkladná diagnostika a liečba. Pred neuroaxiálnym výkonom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprofylaxie, zvážiť potenciálny prospech voči riziku.

Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 2,5 mg Vixargia s ASA samostatne alebo v kombinácii s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom. Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním Vixargia pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil Vixargia. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok Vixargia nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe. Inhibitory agregácie krvných doštičiek sa majú prestať podávať podľa odporúčaní uvedených v informácii o danom lieku (SPC).

PRESTAVENIE Z LIEČBY ANTAGONOSTAMI VITAMÍNU K (VKA) NA VIXARGIO

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia a preto sa na tento účel nemá používať. Monoterapia rivaroxabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie koagulačných parametrov.

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA VKA

Počas prestavovania liečby na iné antikoagulanciá je dôležité zabezpečiť dostatočnú antikoaguláciu a zároveň minimalizovať riziko krvácania.

Počas prestavovania na VKA, sa má Vixargio a VKA podávať súbežne pokiaľ nie je **INR $\geq$ 2,0**.

Počas prvých dvoch dní obdobia prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi meraním INR.

Meranie INR hodnôt nie je vhodné na stanovenie antikoagulačnej aktivity Vixargia.

Počas obdobia, keď pacienti užívajú Vixargio (rivaroxaban) aj VKA, **INR sa nemá merať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou Vixargia.** Po ukončení liečby Vixargiom sa môže spoľahlivo stanoviť INR najskôr 24 hodín po poslednej dávke.

PRESTAVENIE Z LIEČBY PARENTERÁLNYMI ANTIKOAGULANCIAMI NA VIXARGIO

- U pacientov súčasne používajúcich parenterálne antikoagulum napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín: Vixargio sa má začať užívať v čase ukončenia podávania parenterálneho lieku
- Pacienti s parenterálnym liekom s fixnou dávkovacou schémou, ako je nízkomolekulárny heparín (LMWH): ukončíte podávanie parenterálneho lieku a začnete liečbu Vixargiom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia naplánovaná dávka parenterálneho lieku

PRESTAVENIE Z LIEČBY VIXARGIOM NA PARENTERÁLNE ANTIKOAGULANCIÁ

Prvú dávku parenterálneho antikoagulancia podajte v čase, keď sa má užiť nasledujúca dávka Vixargia.

5.4 KONTRAINDIKÁCIE

Podobne ako všetky antikoagulanciá, Vixargio môže zvyšovať riziko krvácania. Preto je liečba Vixargio kontraindikovaná u týchto skupín pacientov:

- s klinicky významným aktívnym krvácaním
- so zraneniami alebo stavmi, ak sa považujú za výrazné riziko závažného krvácania. Môže

zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo oku, iné nedávne poranenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

- so súbežnou liečbou inými antikoagulantami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux atď.), perorálnymi antikoagulantami (warfarín, dabigatran etexilát, apixaban atď.), s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby alebo pri podávaní UFH v dávkach nevyhnutných na udržanie otvoreného centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov.
- s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C
- s ACS, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) a dostávajú antiagregačnú liečbu

Vixargio je tiež kontraindikované v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- počas tehotenstva. Ženy vo fertilnom sa musia počas liečby Vixargiom vyhnúť otehotneniu
- počas dojčenia. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV

Riziko krvácania sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. U niektorých podskupín pacientov hrozí zvýšené riziko krvácania a mali by byť dôsledne monitorovaní na výskyt týchto prejavov a príznakov krvácania.

Použitie u týchto pacientov má byť v rovnováhe s prínosom v oblasti prevencie aterosklerotických príhod. Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku má viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

- **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** pozri "Odporúčania pre dávkovanie" časť pre pacientov s poruchou funkcie obličiek

- **Pacienti, ktorí zároveň užívajú iné lieky:**

- o Používanie Vixargia sa neodporúča so systémovými azolovými antimykotikami (napríklad ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavir)
- o Opatrnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu ako sú nesteroidné antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibítormi agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)
- o Pacienti po ACS a pacienti s CAD/PAD: pacienti liečení Vixargiom a ASA alebo Vixargiom a ASA v kombinácii s klopidoogrelom/tiklopidínom, by mali dostávať súbežnú liečbu NSAID, len ak prínos preváži riziko krvácania
- o Interakcia s erytromycínom, klaritromycínom alebo flukonazolom pravdepodobne nie je u väčšiny pacientov klinicky relevantná, ale u vysokorizikových pacientov môže byť potenciálne významná (o pacientoch s poruchou funkcie obličiek pozri vyššie).

- **Pacienti s inými rizikovými faktormi krvácania:**

Podobne ako pri iných antitrombotikách, Vixargio sa neodporúča u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania ako:

- o vrodené alebo získané poruchy krvácania
- o nekontrolovaná ťažká artériová hypertenzia
- o iné gastrointestinálne ochorenia bez aktívnej ulcerácie, ktoré by mohli potenciálne viesť ku krvavým komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux)
- o vaskulárna retinopatia
- o bronchiektázie alebo krvácanie do pľúc v anamnéze

- **Pacienti s protetickými chlopňami:**

Bezpečnosť a účinnosť Vixargia sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami, preto nie sú žiadne údaje ktoré by potvrdzovali, že Vixargio poskytuje adekvátnu antikoaguláciu v tejto skupine pacientov. Liečba s Vixargiom sa u týchto pacientov neodporúča.

- **Vixargio sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ACS.**

Vixargio podávaný s ASA samostatne alebo ASA v kombinácii s klopidoгрelom alebo tiklopidínom, sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ACS:

- o s vekom ≥ 75 rokov. Pomer prínosu a rizika liečby sa má pravidelne individuálne vyhodnocovať
- o s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg)
- o súbežná liečba ACS s Vixargiom a antiagregačnou liečbou je kontraindikovaná u pacientov s prekonanou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom (TIA).

5.5 PREDÁVKOVANIE

Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg Vixargia alebo vyšších očakáva u dospelých maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície. V prípade predávkovania možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

5.6 MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Ak u pacienta, ktorý užíva Vixargio dôjde ku krváčavým komplikáciám, nasledujúce podanie Vixargia sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodnejšie. Individuálna liečba krvácania môže zahŕňať:

- Symptomatickú liečbu, napr. mechanickú kompresiu, chirurgický zákrok, náhradu tekutín, hemodynamickú podporu, transfúziu krvných produktov alebo komponentov
- Pri život ohrozujúcom krvácaní, ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvede-
nými opatreniami, má sa zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora XA (andexanet alfa), alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto liekov u pacientov, ktorí užívajú Vixargio.
- V dôsledku vysokej väzbovosti Vixargia na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5.7 TESTOVANIE KOAGULÁCIE

Vixargio nevyžaduje rutinné sledovanie koagulačných parametrov. Avšak stanovenie plazmatických hladín Vixargia môže byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde údaje o expozícií Vixargia môže pomôcť pri klinickom rozhodovaní, ako napr. pri predávkovaní a pri neodkladnom chirurgickom zákroku.

Vyšetrenia anti-Xa s kalibračnými roztokmi špecifickými pre rivaroxaban sú komerčne dostupné. Ak je to klinicky indikované, je možné hemostatický stav určiť stanovením protrombínového času (PT) pomocou Neoplastínu, tak ako je popísané v SPC.

Nasledujúce parametre koagulácie sú zvýšené: protrombínový čas (PT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a vypočítaný medzinárodný normalizovaný pomer PT (INR). Keďže analýza INR bola vypracovaná na hodnotenie účinkov VKA na PT, nie je vhodné používať INR na meranie aktivity Vixargia. Rozhodnutia týkajúce sa dávkovania alebo liečby by nemali byť založené na výsledkoch INR okrem prípadov prechodu z liečby Vixargiom na VKA ako je popísané vyššie.

TABUĽKA PREHLADU DÁVKOVANIA

Úplné informácie o lieku nájdete v SPC

INDIKÁCIA ¹	DÁVKOVANIE ¹	OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV ¹
Prevenčia cievnej mozgovej príhody u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni^a	Vixargio 20 mg jedenkrát denne Porucha funkcie obličiek s CrCl 15-49 ml/min^b: Vixargio 15 mg jedenkrát denne	PCI so zavedením stentu (maximálne po dobu 12 mesiacov): Vixargio 15 mg jedenkrát denne plus inhibítor P2Y¹² (napr. klopidogrel) Vixargio 10 mg jedenkrát denne plus P2Y¹² inhibítor (napr. klopidogrel) u pacientov s poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-49 ml/min^b)
Liečba DVT a PE^c, a prevencia rekurencie DVT a PE -Dospelí	Liečba a prevencia rekurencie: Deň 1 - 21: Vixargio 15mg dvakrát denne Prevencia rekurencie: od 22. dňa: Vixargio 20 mg jedenkrát denne Porucha funkcie obličiek CrCl 15-49 ml/min: Vixargio 15 mg jedenkrát denne, ak predpokladané riziko krvácania u daného pacienta prevažuje riziko rekurencie Dlhodobá prevencia rekurencie: po najmenej 6 mesiacoch liečby: Vixargio 10 mg jedenkrát denne	Dlhodobá prevencia rekurencie u vysoko rizikových pacientov: Vixargio 20 mg jedenkrát denne pre dlhodobú prevenciu rekurencie, po najmenej 6 mesiacoch liečby, u pacientov u ktorých sa riziko rekurencie DVT alebo PE, považuje za vysoké, ako sú pacienti: - s komplikovanými komorbiditami - u ktorých sa vyvinula rekurencia DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii s Vixargiom 10 mg

Liečba DVT a PE¹, a prevencia rekurencie DVT a PE - Deti – dávkovanie na základe telesnej hmotnosti	Použitie Vixargia sa neodporúča u detí mladších ako 6 mesiacov, ktoré: - sa narodili skôr ako v 37. týždni tehotenstva alebo - majú telesnú hmotnosť menej ako 2,6 kg alebo - boli perorálne vyživované kratšie ako 10 dní. Dávkovanie rivaroxabanu nie je možné spoľahlivo stanoviť a nebolo v týchto populáciách pacientov skúmané. U všetkých ostatných detí sa má liečba Vixargiom začať minimálne po ≥ 5 dňoch začiatočnej antikoagulačnej liečby parenterálnymi heparínmi. Dávkovanie sa stanovuje na základe telesnej hmotnosti. Telesná hmotnosť dieťaťa sa má pravidelne sledovať a dávka kontrolovať, a to hlavne u detí do 12 kg. Je to z dôvodu zaistenia udržania terapeutickej dávky. Dávka sa má upraviť len na základe zmien telesnej hmotnosti. Vixargio 15 mg tablety, Vixargio 20 mg tablety alebo 1 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu možno použiť na dosiahnutie vhodnej dávky založenej na telesnej hmotnosti. Pre deti s telesnou hmotnosťou $>2,6\text{kg}$ do $<30\text{ kg}$, sa má používať len granulát na perorálnu suspenziu.¹ Pre deti a adolescentov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 do $<50\text{ kg}$, použite 15 mg tabletu alebo granulát na perorálnu suspenziu. Pre deti a adolescentov s telesnou hmotnosťou $\geq 50\text{ kg}$ a viac, použite 20 mg tabletu alebo granulát na perorálnu suspenziu.	
---	---	--

¹ Vixargio nie je dostupné vo forme granulátu na perorálnu suspenziu

Prevenencia VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	Vixargio 10 mg jedenkrát denne Chirurgický zákrok na nahradenie bedrového kĺbu trvanie liečby 5 týždňov Chirurgický zákrok na nahradenie kolenného kĺbu trvanie liečby 2 týždne	
Prevenencia aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s CAD alebo symptomatickým PAD pri vysokom riziku ischemických príhod	Vixargio 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou 75–100 mg/deň	
Prevenencia aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po ACS pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov	Vixargio 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii so štandardnou antiagregačnou liečbou (kys. acetylsalicylová 75–100 mg/deň samostatne alebo kys. acetylsalicylová 75–100 mg/deň v kombinácii s klopidoogrelom 75 mg/deň alebo so štandardnou dávkou tiklopidínu)	

15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať celé tablety, je možné tabletu Vixargia tesne pred podaním rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a následne podať perorálne.

^a s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne zlyhávanie srdca, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.

^b **používať s opatrnosťou u pacientov s klírensom kreatinínu 15–29 ml/min a u pacientov**

s poruchou funkcie obličiek ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu.

^c **Neodporúča sa ako alternatíva** nefrakciovaného heparínu u pacientov s PE, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

Referencia: 1. Vixargio (rivaroxaban): Súhrn charakteristických vlastností lieku.

**Do vypršania patentovej ochrany originálneho lieku nebude Vixargio v sile 2,5 mg dostupný.*

Lokálna verzia 1.1

Dátum schválenia ŠÚKL: MÁJ 2023

KONTAKTNÉ INFORMÁCIE

Ak potrebujete ďalšie informácie alebo potrebujete ďalšie tlačené kópie edukačného materiálu, prosím kontaktujte:

VIATRIS Slovakia

Bottova 7939/2A

811 09 Bratislava

Tel: +421 232 199 100

infoslovakia@viatris.com