

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Runaplast, 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu (*Rivaroxabanum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 42,749 mg laktozy (jednowodnej) i 0,114 mg żółcieni pomarańczowej, laku (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągła, jasnopomarańczowa, obustronnie wypukła tabletka powlekana z oznakowaniem '15' na jednej stronie, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 „Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną”).

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych

Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną.

Leczenie rywaroksabanem należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Jeśli pacjent pominie dawkę rywaroksabanu, powinien przyjąć ją niezwłocznie i od następnego dnia

kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotom ZZG i ZP u dorosłych

Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZZG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP.

Krótkotrwałe leczenie (co najmniej 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZZG lub ZP spowodowanymi poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawna poważna operacja lub uraz). Dłuższe leczenie należy rozważyć u pacjentów z wtórną ZZG lub ZP niezwiązanymi z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZZG lub ZP albo z nawrotową ZZG lub ZP w wywiadzie.

Jeśli wskazana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZZG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP), zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu ZZG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZZG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki dawką 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie rywaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę.

Czas trwania leczenia i wybór dawki należy ustalać indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści z leczenia wobec ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Czas leczenia	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobową
Leczenie i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP	Dni 1. – 21.	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22. i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

Aby wspomóc zmianę dawkowania z 15 mg na 20 mg po 21 dniu, dostępne jest opakowanie rywaroksabanu rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZZG/ZP.

Jeśli pacjent pominie dawkę w trakcie fazy dawkowania 15 mg dwa razy na dobę (dni 1. – 21.), powinien niezwłocznie przyjąć rywaroksaban w celu zapewnienia dobowej dawki 30 mg. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki 15 mg. Od następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne przyjmowanie zaleconych 15 mg dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent pominie dawkę w trakcie fazy dawkowania raz na dobę, powinien niezwłocznie przyjąć rywaroksaban i od następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Leczenie rywaroksabanem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Dawkę dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała.

- Masa ciała 30-50 kg: zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.
- Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.
- Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie

utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

Leczenie dzieci i młodzieży należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć maksymalnie do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zamiana antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na rywaroksaban

- Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać stosowanie VKA i rozpocząć leczenie rywaroksabanem, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$.
- Leczenie ZZG, ZP i w profilaktyka nawrotów u dorosłych pacjentów oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie rywaroksabanem, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

U pacjentów zmieniających leczenie z VKA na rywaroksaban, wartość INR po przyjęciu rywaroksabanu będzie fałszywie zawyżona. INR nie jest właściwym wskaźnikiem do oceny przeciwwkrzepowego działania rywaroksabanu, dlatego nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zamiana rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

W trakcie zmiany z rywaroksabanu na VKA istnieje możliwość niedostatecznej antykoagulacji. Ciągłość odpowiedniej antykoagulacji należy zapewnić podczas jakiegokolwiek zmiany na inny lek przeciwwkrzepowy. Należy pamiętać, że rywaroksaban może się przyczynić do zwiększonej wartości INR.

Pacjenci, u których zmienia się rywaroksaban na VKA, powinni jednocześnie otrzymywać VKA do czasu uzyskania $\text{INR} \geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować VKA w standardowej dawce początkowej, a następne dawki VKA powinny zależeć od oznaczeń INR. W czasie, gdy pacjenci otrzymują zarówno rywaroksaban, jak i VKA, wartość INR należy oznaczyć po co najmniej 24 godzinach od poprzedniej dawki, ale przed podaniem następnej dawki rywaroksabanu. Po odstawieniu rywaroksabanu wiarygodne pomiary INR można wykonać po co najmniej 24 godzinach od podania ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci, u których jest zmieniane leczenie z rywaroksabanu na VKA muszą kontynuować przyjmowanie rywaroksabanu przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką rywaroksabanu. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania rywaroksabanu i VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Po przerwaniu stosowania rywaroksabanu wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5).

Zamiana pozajelitowych leków przeciwwkrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży obecnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwkrzepowy należy przerwać jego stosowanie i rozpocząć podawanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed planowym podaniem następnej dawki pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zamiana rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Należy przerwać podawanie rywaroksabanu i podać pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego w chwili, gdy powinna być podana następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek u dorosłych

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rywaroksabanu u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

- w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2);
- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP: 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie.
- Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
Jeśli zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, jej modyfikacja nie jest konieczna.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego $50 \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): rywaroksaban nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci w podeszłym wieku

Bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Bez zmiany dawki u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Dla dzieci i młodzieży dawkę należy ustalić na podstawie masy ciała.

Płeć

Bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Podawanie rywaroksabanu można rozpoczynać lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzetykowego

(TEE) u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie rywaroksabanu należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją, aby zapewnić odpowiednią antykoagulację (patrz punkty 5.1 i 5.2). **U wszystkich pacjentów** przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali rywaroksabanu zgodnie z zaleceniami. Decyzję o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy podejmować biorąc pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) z wszczepieniem stentu

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rywaroksabanu w zmniejszonej dawce 15 mg raz na dobę (lub 10 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) dołączonego do inhibitora receptora P2Y₁₂ maksymalnie przez 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani są zabiegowi PCI ze wszczepieniem stentu i wymagają podawania doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Brak dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania

Dorośli

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgryzanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę z rywaroksabanem można bezpośrednio przed zastosowaniem rozgnieść i podać doustnie po wymieszaniu z wodą lub przecierem jabłkowym. Tabletkę rozgniecioną w małej ilości wody można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg

Do stosowania doustnego.

Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin.

Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub z wymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak jeśli pacjent wymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie.

Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki.

Rozgryzanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, należy stosować rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podaniem doustne.

Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, istotne klinicznie krwawienie.

Zmiany lub stany, które mogą stanowić znaczące ryzyko poważnego krwawienia. Mogą one obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z dużym ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, kręgosłupa lub oczu, niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzkraniowych lub śródmózgowych.

Jednoczesne stosowanie innych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, np. heparyny niefrakcjonowanej, heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnych heparyny (fondaparynuks itp.), doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2) lub podawania heparyny niefrakcjonowanej w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic (patrz punkt 4.5).

Choroba wątroby związana z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym marskość wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny, zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.

Ryzyko krwotoku

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy ściśle obserwować, czy u pacjentów otrzymujących rywaroksaban nie występują objawy krwawienia. Zaleca się ostrożne stosowanie rywaroksabanu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwotoków. W razie wystąpienia poważnego krwotoku stosowanie rywaroksabanu należy przerwać (patrz punkt 4.9).

Obserwowane w badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) oraz niedokrwistość występowały częściej podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA. Dlatego, jeśli to wskazane, w wykrywaniu utajonego krwawienia przydatne mogą być, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, laboratoryjne oznaczenia hemoglobiny/hematokrytu i ocena ilościowa znaczenia klinicznego jawnego krwawienia.

Pacjenci z kilku wyszczególnionych niżej podgrup obarczeni są zwiększonym ryzykiem krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy powikłań związanych z krwawieniem i niedokrwistością (patrz punkt 4.8). W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Wprawdzie leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na produkt, ale pomiar stężenia rywaroksabanu z zastosowaniem skalibrowanego ilościowego testu anty-Xa może być pomocny w wyjątkowych sytuacjach, gdy uzyskana wartość może ułatwić świadome decyzje kliniczne, np. przedawkowanie i zabieg ze wskazań pilnych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 5.1). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem.

Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu może być znacznie zwiększone (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 15 do 29 ml/min. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących jednocześnie azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym (takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, więc mogą w znaczącym klinicznie stopniu zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu (średnio 2,6-krotnie), a to może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). U pacjentów z ryzykiem choroby wrzodowej przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Tak jak innych leków przeciwplatek, nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, np. z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- innymi chorobami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą prowadzić do powikłań związanych z krwawieniem (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.

U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, więc nie ma danych, które wskazywałyby, że rywaroksaban zapewnia właściwą antykoagulację u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania u nich rywaroksabanu.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, eteksylan dagigatranu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej z wszczepieniem stentu

Dostępne są dane kliniczne z badania interwencyjnego, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej z wszczepieniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1). Brak dostępnych danych dotyczących takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) w wywiadzie.

Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego albo embolektomii płucnej

Nie zaleca się zastępowania rywaroksabanem heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu w tych sytuacjach klinicznych.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrżoponowe

U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, u których stosuje się znieczulenie przewodowe (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrżoponowe) lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrżoponowe, istnieje ryzyko powstania krwiaka zewnątrżoponowego lub podpajęczynówkowego z możliwością długotrwałego lub trwałego porażenia. Ryzyko jest większe, jeśli w okresie pooperacyjnym stosuje się stały cewnik zewnątrżoponowy lub produkty lecznicze wpływające na hemostazę, a także w przypadku wykonywania nakłucia zewnątrżoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Należy często kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W razie stwierdzenia zaburzeń neurologicznych, konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym, lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek możliwych korzyści do ryzyka. Brak doświadczenia klinicznego z zastosowaniem rywaroksabanu w dawce 15 mg w takich sytuacjach.

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrżoponowego/podpajęczynówkowego), należy uwzględnić profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrżoponowego albo nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Jednak nie jest znany dokładny czas uzyskania wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u danego pacjenta i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.

W przypadku usuwania cewnika zewnątrżoponowego, ogólna charakterystyka farmakokinetyczna

rywaroksabanu wskazuje, że powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania (tzn. co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku) od ostatniego podania rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Po usunięciu cewnika kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po co najmniej 6 godzinach.

W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania rywaroksabanu nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych oraz interwencji chirurgicznej

Jeśli konieczny jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie rywaroksabanu w dawce 15 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.

Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności interwencji.

Stosowanie rywaroksabanu należy wznowić możliwie szybko po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i w opinii lekarza ustalona jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, związane ze stosowaniem rywaroksabanu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko ich wystąpienia jest największe na początku leczenia: w większości przypadków w ciągu pierwszych tygodni terapii. Stosowanie rywaroksabanu należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów ciężkiej wysypki skórnej (np. rozprzestrzeniającej się, intensywnej i (lub) z powstawaniem pęcherzy) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje o substancjach pomocniczych

Runaplast zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Runaplast zawiera żółcień pomarańczową (E 110), lak. Barwnik ten może wywołać reakcje uczuleniowe.

Runaplast zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Dla dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4.

Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P

Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu i ketokonazolu (400 mg raz na dobę) lub rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max}) rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów, którzy otrzymują również azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym (takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne silnie hamujące tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu (albo CYP3A4, albo P-gp) będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uznana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, powodowała 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotne zwiększenie jego C_{max} . U większości pacjentów interakcja z klarytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka. (Informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje aktywność CYP3A4 oraz glikoproteinę P, powodowała 1,3-krotne zwiększenie średniej wartości AUC i C_{max} rywaroksabanu. U większości pacjentów interakcja z erytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) powodowała 1,8-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna powodowała 2,0-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne do wpływu zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Flukonazol (400 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowany inhibitor CYP3A4, zwiększał średnią wartość AUC i C_{max} rywaroksabanu, odpowiednio, 1,4- i 1,3-krotnie. U większości pacjentów interakcja z flukonazolem nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka. (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.4).

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych klinicznych dotyczących dronedaronu, należy unikać jego jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w dawce pojedynczej) i rywaroksabanu (10 mg w dawce pojedynczej) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym zastosowaniu rywaroksabanu (15 mg) i naproksenu (500 mg) nie obserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia czasu krwawienia. Mimo to u niektórych pacjentów mogą wystąpić bardziej nasilone działania farmakodynamiczne.

Podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych. Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej rywaroksabanu (15 mg) z kłopidogrelem (w dawce nasycającej 300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie korelowało z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny lub aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) i inhibitory agregacji płytek, ponieważ zwiększają one zazwyczaj ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, istnieje możliwość zwiększonego ryzyka krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano liczbowo większy odsetek poważnych lub innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0 do 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 do 3,0) powodowała większe niż addytywne zwiększenie czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) (można zaobserwować pojedyncze wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w trakcie zmiany leczenia, jako badanie można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, gdyż nie miała na nie wpływu warfaryna. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego warfaryny w trakcie zmiany leczenia, można zastosować pomiar INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), gdyż rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym. Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Stosowanie rywaroksabanu razem z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A4) powodowało zmniejszenie średniej wartości AUC rywaroksabanu o około 50% z jednoczesnym zmniejszeniem jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) może także spowodować zmniejszenie stężenia rywaroksabanu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania rywaroksabanu z silnymi induktorami CYP3A4, chyba że pacjent podlega ścisłej obserwacji pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy.

Inne jednocześnie stosowane leczenie

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie pobudza aktywności żadnego z głównych izoenzymów CYP, takich jak CYP3A4.

Wskaźniki laboratoryjne

Mechanizm działania rywaroksabanu jest przyczyną działania na parametry układu krzepnięcia (np. PT, APTT, HepTest), patrz punkt 5.1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwy szkodliwy wpływ na reprodukcję, ryzyko krwawienia wewnętrznego i dowiedzione przenikanie przez łożysko, rywaroksaban jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia rywaroksabanem.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono szczególnych badań wpływu rywaroksabanu na płodność u ludzi. W badaniu płodności samców i samic szczura nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rywaroksaban ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano takie działania niepożądane, jak omdlenie (niezbyt często) i zawroty głowy (często), patrz punkt 4.8.

Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trakcie trzynastu kluczowych badań III fazy (patrz tabela 1).

Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym pacjentom w dziewiętnastu badaniach fazy III i 488 pacjentom pediatrycznym w dwóch badaniach fazy II i dwóch badaniach fazy III.

Tabela 1 Liczba badanych pacjentów, całkowita dawka dobową oraz maksymalny czas trwania leczenia w ramach badań dorosłych i pediatrycznych III fazy

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.	6097	10 mg	39 dni
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z innymi chorobami	3997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zakrzepicy płucnej (ZP)	6790	W dniach 1-21: 30 mg Od dnia 22.: 20 mg Po ≥ 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po OZW	10 225	Odpowiednio, 5 mg lub 10 mg, w skojarzeniu albo z ASA (kwasem acetylosalicylowym), albo z ASA i kłopidogrelem lub	31 miesięcy

		tyklopidyną	
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary artery heart disease, CAD) lub z objawową chorobą tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD)	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwawienia (patrz punkt 4.4 oraz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”) (tabela 2). Wśród nich najczęstsze były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Tabela 2 Odsetek przypadków krwawień* i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących rywaroksaban w trakcie zakończonych badań dorosłych i pediatrycznych III fazy

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Niedokrwistość
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Zapobieganie ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻŻG, ZP i zapobieganie nawrotom	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Zapobieganie udarowi i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat*** [#]

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie zdarzenia związane z krwawieniem.

** W badaniu COMPASS niedokrwistość notowano z niewielką częstością, gdyż zastosowano wybiórcze podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

[#] Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży wymieniono w tabeli 3, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (wg MedDRA) i częstością.

Częstości zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko (<1/10 000)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 3 Wszystkie działania niepożądane zgłaszane u dorosłych pacjentów w ramach badań III fazy i po jego wprowadzeniu do obrotu* i w dwóch badaniach fazy II i dwóch fazy III z udziałem dzieci i młodzieży

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (ze zmianą odpowiednich wskaźników laboratoryjnych)	Trombocytoza (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwihak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym z odbyticy), ból żołądka i jelit oraz bóle brzucha, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności	Żółtaczką, zwiększenie stężenia bilirubiny		

	fosfatazy zasadowej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	sprężonej (z jednoczesnym zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności ALAT), zastój żółci, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątrobowych)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, wybroczyny, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa- Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwotok do mięśni		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych w następstwie krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo- płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek w wyniku krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęki obwodowe, zmniejszenie siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie)	Odczucie choroby (w tym złe samopoczucie)	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie aktywności LDH ^A ,			

	zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A			
Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

^A Obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

^B Obserwowane jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat w leczeniu i profilaktyce ZZG, ZP

^C Obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po OZW (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od lokalizacji oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Obserwowane w badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) oraz niedokrwistość występowały częściej podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA. Dlatego, jeśli to wskazane, w wykrywaniu utajonego krwawienia przydatne mogą być, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, laboratoryjne oznaczenia hemoglobiny/hematokrytu i ocena ilościowa znaczenia klinicznego jawnego krwawienia. Ryzyko krwawienia może być zwiększone u pacjentów z niektórych grup, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i (lub) pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie miesiączkowe może być nasilone i (lub) dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność oraz wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa, jako następstwo niedokrwistości. Po zastosowaniu rywaroksabanu zgłaszano wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek w wyniku hipoperfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona

małą liczbą pacjentów.

U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesięczkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1 960 mg bez powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie, po zastosowaniu rywaroksabanu w dawkach większych niż terapeutyczne (co najmniej 50 mg) oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supratęratycznych u dzieci.

Dla dorosłych dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego andeksanet alfa), ale nie jest ustalony u dzieci. W razie przedawkowania rywaroksabanu można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego w celu zmniejszenia jego wchłaniania.

Postępowanie w przypadku krwawienia

Jeśli u pacjenta otrzymującego rywaroksaban wystąpią powikłania krwotoczne, należy zależnie od sytuacji klinicznej opóźnić podanie kolejnej dawki lub przerwać leczenie. Przybliżony okres półtrwania rywaroksabanu wynosi od 5 do 13 godzin u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, uzupełnianie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, podanie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli zastosowanie tych środków nie prowadzi do powstrzymania krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, albo specyficznego środka prokoagulacyjnego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r FVIIa). Jednak dostępne obecnie doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u pacjentów dorosłych i dzieci przyjmujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone, a zalecenia oparte są na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od uzyskanego zmniejszenia krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku poważnych krwawień należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą w dziedzinie krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwkrzepowe działanie rywaroksabanu. U pacjentów dorosłych przyjmujących rywaroksaban ograniczone jest doświadczenie z zastosowaniem kwasu traneksamowego i nie ma doświadczeń dotyczących stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyny. Nie ma doświadczenia w stosowaniu tych środków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych, ani doświadczenia potwierdzającego korzyści z zastosowania przeciwkrwotocznej desmopresyny o działaniu ogólnym u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Rywaroksaban nie powinien podlegać dializie ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwkrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) i nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.

Działania farmakodynamiczne

U ludzi obserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Rywaroksaban wpływał w sposób zależny od dawki na czas protrombinowy (PT), a wartość PT oznaczana z zastosowaniem odczynnika Neoplastin ściśle korelowała ze stężeniem rywaroksabanu w osoczu (wartość $r = 0,98$). W przypadku zastosowania innych odczynników można uzyskać inne wyniki. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, gdyż współczynnik INR jest kalibrowany i zwalidowany tylko dla kumaryn i nie można go stosować w odniesieniu do innych antykoagulantów. U pacjentów, którzy otrzymywali rywaroksaban w leczeniu i profilaktyce nawrotów ZŻG i ZP, wartość PT (Neoplastin) w zakresie 5/95 percentyli w czasie od 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki z rywaroksabanem (czyli w czasie trwania maksymalnego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę wynosiła od 17 do 32 sekund, a dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. Minimalna wartość (8 do 16 godzin po przyjęciu tabletki) w zakresie 5/95 percentyli wyniosła dla dawki 15 mg dwa razy na dobę od 14 do 24 sekund, a dla dawki 20 mg raz na dobę (18 do 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.

U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej, wartość PT (Neoplastin) w zakresie 5/95 percentyli w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki z rywaroksabanem (czyli w czasie trwania maksymalnego działania) dla rywaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę wynosiła od 14 do 40 sekund, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. Minimalna wartość (16 do 36 godzin po przyjęciu tabletki) w zakresie 5/95 percentyli dla dawki 20 mg raz na dobę wyniosła od 12 do 26 sekund, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n=22$) oceniano działanie pojedynczych dawek (50 IU/kg mc.) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika PCC (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnika PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) w ciągu 30 minut o około 1,0 sekundy, a 4-czynnika PCC skracał PT o około 3,5 sekundy. W porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnika PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, ale nie zaleca się ich stosowania do oceny farmakodynamicznego działania rywaroksabanu. W codziennej praktyce klinicznej nie jest konieczne monitorowanie parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem. Jeśli jednak istnieją wskazania kliniczne, stężenie rywaroksabanu można zmierzyć stosując skalibrowany ilościowy test anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

PT (odczynnik Neoplastin), aPTT i badanie anty-Xa (przy użyciu skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa z nachyleniem bliskim 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z większymi lub mniejszymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepliwości. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być mierzone skalibrowanymi testami ilościowymi anty-Xa w $\mu\text{g/l}$ (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci, patrz tabela 13 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do ilościowego oznaczania stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględnić dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu dla zdarzeń dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

Opracowano program badań klinicznych rywaroksabanu w celu wykazania jego skuteczności w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W ramach głównego badania ROCKET AF z podwójnie ślepą próbą 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0 do 3,0). Mediana czasu leczenia wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wyniósł do 41 miesięcy.

U 34,9% pacjentów stosowano kwas acetylosalicylowy, a u 11,4% leki przeciwpłytkowe klasy III, w tym amiodaron.

Rywaroksaban nie był gorszy niż warfaryna w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego udar mózgu i zatorowość systemową poza ośrodkowym układem nerwowym. W grupach leczonych zgodnie z protokołem badania udar lub zatorowość systemowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% na rok) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% na rok) (HR 0,79; 95% CI: 0,66-0,96; $p < 0,001$ dla równoważności). Spośród wszystkich poddanych randomizacji pacjentów analizowanych zgodnie z ITT (w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (2,12% na rok) i u 306 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,42% na rok) (HR 0,88; 95% CI: 0,74-1,03; $p < 0,001$ dla równoważności; $p = 0,117$ dla nadrzędności).

Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT, przedstawiono w tabeli 4.

Wśród pacjentów otrzymujących warfarynę wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym (2,0 do 3,0) średnio przez 55% czasu (mediana 58%; przedział międzykwartylowy 43 do 71). Przy podziale ośrodków na równe kwartyle ($p = 0,74$ dla interakcji) ze względu na poziom kontroli TTR (Time In Target INR Range [odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym] 2,0-3,0), skutek działania rywaroksabanu nie różnił się pomiędzy kwartylami. W obrębie kwartyli ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,74 (95% CI: 0,49-1,12).

Częstość, z jaką występowało główne kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne krwawienia istotne klinicznie) była podobna w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 5).

Tabela 4 Wyniki badania III fazy ROCKET AF dotyczące skuteczności

Badana populacja	Analiza skuteczności ITT u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową		
	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę w umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do uzyskania INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0 do 3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p, test dla nadrzędności
Stosowana dawka			
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zgon z przyczyn naczyniowych i zawał mięśnia sercowego	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Zatorowość obwodowa niedotycząca OUN	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Zawał mięśnia sercowego	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabela 5 Wyniki badania fazy III ROCKET AF dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Badana populacja	Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową^{a)}		
Stosowana dawka	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę w umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do uzyskania INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0 do 3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Poważne i istotne klinicznie inne niż poważne krwawienia	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Poważne krwawienia	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Zgon w wyniku krwawienia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Krwawienie do ważnych narządów*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Krwotok śródczaszkowy*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Przetoczenie 2 lub więcej jednostek koncentratu erytrocytów lub pełnej krwi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Inne niż poważne krwawienia istotne klinicznie	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Populacja badana pod względem bezpieczeństwa poddawana leczeniu

* Nominalnie istotne

Poza badaniem III fazy ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, jednoramienne, porejestracyjne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których stosowano rywaroksaban w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średnie wyniki CHADS2 i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Częstość przypadków dużego krwawienia wynosiła 2,1 na 100 pacjentolat, krwotoku zakończonego zgonem 0,2 na 100 pacjentolat, a krwawienia śródczaszkowego 0,4 na 100 pacjentolat.

Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano w 0,8 przypadków na 100 pacjentolat. Te obserwacje poczynione w warunkach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Wskaźnik zdarzeń dla udaru niedokrwinnego wynosił 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) na 100 pacjento-lat. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) dla innych krwawień.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie rozpoznawcze z zaślepioną oceną punktu końcowego (badanie X-VERT) u 1504 pacjentów (otrzymujących i nieotrzymujących uprzednio doustnych leków przeciwzakrzepowych) z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przewidzianych do kardiowersji. Badanie miało na celu porównanie skuteczności rywaroksabanu z VKA w dostosowanej dawce (randomizacja 2:1) w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosowano strategię kardiowersji na podstawie wyniku TEE (1-5 dni leczenia wstępnego) lub kardiowersji tradycyjnej (co najmniej trzy tygodnie leczenia wstępnego). Pierwszorzędowy punkt końcowy w odniesieniu do skuteczności (udar dowolnego rodzaju, przemijający napad niedokrwienności, zatorowość obwodowa nie dotycząca OUN, zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 5 (0,5%) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban (n=978) i u 5 (1,0%) pacjentów z grupy VKA (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Zdarzenia z zakresu głównego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpiły odpowiednio u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) pacjentów z grupy otrzymującej rywaroksaban (n=988) i VKA (n=499) (RR 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; populacja bezpieczeństwa). To badanie rozpoznawcze wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu i VKA w kontekście kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z chorobą zastawkową, poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej z wszczepieniem stentu

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) u 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej z wszczepieniem stentu z powodu choroby o podłożu miażdżycowym w celu porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch schematów leczenia obejmujących rywaroksaban i jednego z zastosowaniem VKA. Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących 12-miesięczne leczenie. Do badania nie włączono pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie.

Grupa 1 otrzymywała rywaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) oraz inhibitor P2Y₁₂. Grupa 2 otrzymywała rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę plus podwójną terapię przeciwpłytkową (ang. dual antiplatelet therapy, DAPT), tzn. kłopidogrel 75 mg (lub inny inhibitor P2Y₁₂) oraz małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie rywaroksaban w dawce 15 mg (lub 10 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) raz na dobę z małą dawką ASA. Grupa 3 otrzymywała przez 1, 6 lub 12 miesięcy VKA w dostosowanej dawce plus podwójną terapię przeciwpłytkową, a następnie VKA w dostosowanej dawce z małą dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, klinicznie znaczące krwawienie, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio z grup 1, 2 i 3 (odpowiednio HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001). Drugorzędowy punkt końcowy (na który składały się: zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wystąpił u, odpowiednio, 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów z grupy 1, 2 i 3.

Wykazano, że u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej ze stentowaniem, obie terapie oparte na rywaroksabanie znacząco zmniejszały ryzyko istotnych klinicznie zdarzeń krwotocznych

w porównaniu ze schematem obejmującym VKA.

Głównym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa terapii. Liczba danych dotyczących skuteczności (ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi) jest w tej populacji ograniczona.

Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

Program badań klinicznych opracowano w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz zapobieganiu ich nawrotom. Ponad 12 800 pacjentów badano w ramach czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych III fazy (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), a dodatkowo przeprowadzono analizę uprzednio zdefiniowanych danych zbiorczych z badań Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT u 3449 pacjentów z ostrą ZŻG zastosowano leczenie ZŻG i profilaktykę nawrotowej ZŻG i ZP (z badania wykluczono pacjentów z objawową ZP). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy, zależnie od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę, a następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 u pacjentów z ostrą ZP zastosowano leczenie ZP i profilaktykę nawrotów ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy, zależnie od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę przez trzy tygodnie, a następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W obu badaniach (Einstein DVT i Einstein PE) porównawczy schemat leczenia składał się z enoksaparyny podawanej przez co najmniej 5 dni w skojarzeniu z antagonistą witaminy K aż do uzyskania PT/INR w zakresie terapeutycznym ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K w dawce dostosowanej do podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy zakończyli 6- do 12-miesięcznego leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę porównywano z placebo.

W badaniach Einstein DVT, PE i Extension zastosowano to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędom kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ, zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej lub niezakończonych zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonych zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem zapobiegania ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonych zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Leczenie trwało do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Porównywano rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i 10 mg raz na dobę z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę. Pierwszorzędom kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonych zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA w odniesieniu do pierwszorzędom kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ [test równoważności]; HR: 0,680 [0,443-1,042], $p = 0,076$ [test nadrzędności]). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędom kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana z HR: 0,67 (95% CI 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR

mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz odpowiednio przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji między średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, HR dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Częstość występowania pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia), jak również drugorzędowe kryterium skuteczności (poważne krwawienia) były podobne dla obu grup leczenia.

Tabela 6 Wyniki badania III fazy Einstein DVT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badana populacja	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1731	Enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1718
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę

b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, jednocześnie z VKA i następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie HR = 2); HR: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

W badaniu Einstein PE (patrz tabela 7) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA w odniesieniu do pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p=0,0026$ (test równoważności); HR: 1,123 [0,749-1,684]). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana z HR wynoszącym 0,849 ([95% CI: 0,633 – 1,139], nominalna wartość $p = 0,275$). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0), a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,082$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, HR dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Częstości występowania pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) były nieznacznie mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% [249/2412]) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% [274/2405]). Wskaźniki częstości występowania dla drugorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) były mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (1,1% [26/2412]) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (2,2% [52/2405]), z HR 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

Tabela 7 Wyniki badania fazy III Einstein PE dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badana populacja	4832 pacjentów z objawową ostrą ZP	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2419	Enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2413
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę

b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, jednocześnie z VKA i następnie VKA

* $p < 0,0026$ (równoważność do określonego wstępnie HR = 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Przeprowadzono analizę uprzednio zdefiniowanych danych z badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

Tabela 8 Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badania III fazy Einstein DVT i Einstein PE

Badana populacja	8281 pacjentów z ostrą objawową ŻŻG lub ZP	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4150	Enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę

b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, jednocześnie z VKA i następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie HR = 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) analizy zbiorczej, była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,771 ([95% CI: 0,614 – 0,967], nominalna wartość $p=0,0244$).

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 9) rywaroksaban był nadrzędny wobec placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) odnotowano nieistotnie liczbowo większy wskaźnik częstości w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

Tabela 9 Wyniki badania fazy III Einstein Extension dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badana populacja	1197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesięcy N=602	Placebo 6 lub 12 miesięcy N=594
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawrotowa ZP	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* p <0,0001 (nadrzędność); HR: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 10) rywaroksaban zarówno w dawce 20 mg, jak i 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 10 Wyniki badania III fazy Einstein Choice dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badana populacja	3396 pacjentów kontynuujących zapobieganie nawrotowej ŻChZZ		
Dawka	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Mediana czasu trwania leczenia [przedział międzykwartyłowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowa nawrotowa ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominalna)

⁺⁺ Rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominalna)

Poza programem III fazy EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ŻŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwzakrzepowym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% CI 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07).

Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestacyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ŻŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych zbadano łącznie 727 dzieci z potwierdzoną ostrą ŻChZZ, spośród których 528 otrzymywało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do wieku poniżej 18 lat prowadziło do ekspozycji na rywaroksaban podobnej do tej obserwowanej u dorosłych pacjentów z ŻŻG, leczonych 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, jak potwierdzono w badaniu fazy III (patrz punkt 5.2).

Badanie fazy III EINSTEIN Junior było randomizowanym, przeprowadzanym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat) z potwierdzoną ostrą ŻChZZ. 276 dzieci było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat i 54 dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Wskaźnikową ŻChZZ sklasyfikowano jako ŻChZZ związaną z centralnym cewnikiem żylnym (ŻChZZ związana z CVC ang. central venous catheter; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie komparatora), zakrzepica zatok żylnych mózgu (CVST ang. cerebral vein and sinus thrombosis; 74/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie komparatora) i wszystkie pozostałe, łącznie z ŻŻG i ZP (ŻChZZ inna niż związana z CVC; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie komparatora). Najczęściej występującą postacią wskaźnikowej zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat była ŻChZZ inna niż związana z CVC u 211 (76,4%), u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat i w wieku od 2 do mniej niż 6 lat była CVST odpowiednio u 48 (47,5%) i 35 (50,7%), a u dzieci w wieku poniżej 2 lat była ŻChZZ związana z CVC u 37 (68,5%). W grupie rywaroksabanu nie było dzieci < 6 miesiąca z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (13 pacjentów w grupie rywaroksabanu i 9 pacjentów w grupie komparatora).

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki

ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie dawkami terapeutycznymi UFH (ang. unfractionated heparin), LMWH (ang. low molecular weight heparin) lub fondaparinuxem przez co najmniej 5 dni oraz zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania dostosowanych do masy ciała dawek rywaroksabanu lub grupy produktu porównawczego (heparyny, VKA) na główny okres leczenia w ramach badania wynoszący 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC). Na zakończenie głównego okresu leczenia w ramach badania powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe, które wykonano w punkcie początkowym, jeśli było to klinicznie wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ. Pierwszorzędowym kryterium bezpieczeństwa stosowania był złożony punkt końcowy poważnych i istotnych klinicznie innych niż poważne krwawień (ang. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Wszystkie kryteria skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były oceniane centralnie przez niezależną komisję, zaślepioną w zakresie przydziału leczenia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są przedstawione w tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawrotowa ŻChZZ wystąpiła w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 5 z 165 pacjentów. Złożony punkt końcowy poważnego krwawienia i CRNMB zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych produktem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (objawowa nawrotowa ŻChZZ plus poważne krwawienia) zgłoszono w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja liczby zakrzepów w powtórny badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów z grupy otrzymującej produkt porównawczy. Wyniki te były ogólnie podobne wśród grup wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z dowolnym krwawieniem pojawiającym się w trakcie leczenia, natomiast w grupie otrzymującej produkt porównawczy 45 (27,8%).

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

Zdarzenie	Rywaroksaban N=335*	Produkt porównawczy N=165*
Nawrotowa ŻChZZ (pierwszorzędowe kryterium skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie w powtórny badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie + brak zmian w powtórny badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Normalizacja w powtórny badaniu obrazowym	128 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% – 33,0%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)

Zatorowość płucna zakończona lub niezakończona zgonem	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)
---	------------------------------------	------------------------------------

*FAS= ang. full analysis set, populacja objęta pełną analizą, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	Produkt porównawczy N=162*
Złożony punkt końcowy: Poważne krwawienie + CRNMB (pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Poważne krwawienie	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Dowolne krwawienie wynikające z leczenia	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= ang. safety analysis set, populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego leku

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu był znacząco podobny w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ŻŻG/ZP, aczkolwiek stosunek pacjentów z dowolnym krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ w porównaniu do populacji dorosłych z ŻŻG/ZP.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowanych przeciwciał antyfosfolipidowych

W otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano odpowiednio 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,20). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego rywaroksaban we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (patrz informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym tabletki 2,5 mg i 10 mg jest duża (80-100%), niezależnie od przyjęcia na czczo lub z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na wartość AUC i C_{max} . Z kolei biodostępność rywaroksabanu po przyjęciu doustnym na czczo tabletki 20 mg wynosi 66% na skutek zmniejszonego stopnia wchłaniania. Przyjęcie tabletki zawierającej 20 mg rywaroksabanu po posiłku powodowało zwiększenie średniej wartości AUC o 39% w porównaniu z przyjęciem tabletki na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban o mocy 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu na czczo jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę, a po posiłku proporcjonalna do dawki dla dawek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał.

W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) w zakresie od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Gdy rywaroksaban uwalniany jest z granulatu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego, wartości AUC i C_{max} są o 29% i 56% mniejsze niż po uwolnieniu z tabletki. Ekspozycja jest dalej zmniejszona, gdy rywaroksaban uwalniany jest w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i związanej z tym ekspozycji na rywaroksaban.

Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozniecionej tabletki o mocy 20 mg wymieszanej z przecierem jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem była porównywalna do biodostępności rywaroksabanu z całej tabletki.

Przy założeniu przewidywalnego, proporcjonalnego do dawki profilu farmakokinetycznego rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulem do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu doustnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem. Tabletkę rywaroksabanu 15 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

U dorosłych rywaroksaban w znacznym stopniu (około 92% do 95%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi około 50 litrów.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne specyficzne dla dzieci dane dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu doustnym rywaroksabanu dzieciom. V_{ss} szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależne od masy ciała i może być opisane funkcją allometryczną, ze średnio 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja

U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki

rywaroksabanu wydalana jest w moczu w postaci niezmienionego związku, głównie w procesie aktywnego wydzielania nerkowego.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w procesach niezależnych od CYP. Główne miejsca biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Badania *in vitro* wskazują, że rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. breast cancer resistance protein). Najważniejszym związkiem w ludzkim osoczu jest rywaroksaban w niezmienionej postaci; nie stwierdzono obecności ani głównego, ani aktywnych krążących metabolitów. Rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie (klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h). Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania od 5 do 9 godzin u młodych osób i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Specyficzne dla dzieci dane dotyczące metabolizmu nie są dostępne. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Klirens (CL) szacowany poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależny od masy ciała i może być opisany funkcją allometryczną, ze średnio 8 l/h dla osoby o masie ciała 82,8 kg. Wartości średniej geometrycznej dla okresów półtrwania w fazie dyspozycji ($t_{1/2}$) szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK zmniejszają się wraz z młodszym wiekiem i wynoszą od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat, do odpowiednio 1,9 h i 1,6 h u dzieci w wieku od 0,5 roku do poniżej 2 lat oraz poniżej 0,5 roku.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Nie ma istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między dorosłymi pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej a żeńskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stężenie rywaroksabanu w osoczu pacjentów w podeszłym wieku jest większe niż u osób młodszych, a średnie wartości AUC są około 1,5-krotnie większe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) całkowitego i nerkowego klirensu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Różne kategorie masy ciała

Skrajne masy ciała (<50 kg lub >120 kg) wpływały tylko w niewielkim stopniu na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%) u osób dorosłych. Dostosowanie dawki nie jest konieczne. U dzieci dawki rywaroksabanu są oparte o masę ciała. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedoboru wagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między pacjentami dorosłymi rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w zakresie ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów dorosłych z marskością wątroby i łagodnymi zaburzeniami jej czynności (stopień A wg Childa-Pugha) odnotowano tylko niewielkie zmiany właściwości farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC), prawie porównywalne do stwierdzanych u odpowiadającej im grupy kontrolnej zdrowych osób. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami jej czynności (stopień B wg Childa-Pugha) wartość AUC była znacząco (2,3-krotnie) większa niż u zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była zwiększona 2,6-krotnie. U tych pacjentów, podobnie jak u pacjentów z

umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, nerkowe wydalanie rywaroksabanu było zmniejszone. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podobnie, wartość PT wydłużyła się 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD między stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie obliczenia klirensu kreatyniny ustalono, że zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban koreluje ze stopniem upośledzenia czynności nerek u pacjentów dorosłych. U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny

50-80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiadające im nasilenie działania farmakodynamicznego było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek całkowite zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze niż u zdrowych ochotników. Podobnie, PT wydłużał się 1,3-, 2,2- oraz 2,4-krotnie. Brak danych od pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na znaczne wiązanie z białkami osocza, usuwanie rywaroksabanu metodą dializy nie jest spodziewane. U pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min stosowanie rywaroksabanu nie jest zalecane, a u pacjentów z klirens kreatyniny 15-29 ml/min wymaga ono ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku 1 roku lub starszych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²) nie są dostępne.

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów przyjmujących rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę w leczeniu ostrej ŻŻG, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) po upływie 2 do 4 godzin oraz po około 24 godzinach od podania (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła, odpowiednio, 215 µg/l (22 do 535) i 32 (6 do 239) µg/l.

U dzieci i młodzieży z ostrą ŻChZZ, otrzymujących rywaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do tej u dorosłych z ŻŻG, otrzymujących dawkę dobową 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach pobierania próbek, w przybliżeniu przedstawiające maksymalne i minimalne stężenia w czasie odstępu między dawkami, są podsumowane w tabeli 13.

Tabela 13: Statystyka podsumowująca (średnia geometryczna (90% przedział)) stężenia rywaroksabanu w osoczu w stanie stacjonarnym (µg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
q.d.	N	12 - < 18 lat	N	6 -< 12 lat				
2,5-4h po	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h po	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 lat	N	2 -< 6 lat	N	0,5 -< 2 lat		

2,5-4h po	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.o.		
10-16h po	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.o.-n.o.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 lat	N	urodzenie - < 2 lat	N	0,5 -< 2 lat	N	urodzenie - < 0,5 lat
0,5-3h po	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h po	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 µg/l).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne między stężeniem rywaroksabanu w osoczu a kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest) oceniano w szerokim zakresie dawek (5 do 30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max}. Dla PT zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od odczynnika użytego do oznaczenia PT otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, wyjściowa wartość PT wynosiła 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II oraz III fazy były zgodne z wynikami uzyskanymi u zdrowych osób. Na wyjściową aktywność czynnika Xa i PT u pacjentów miał wpływ zabieg chirurgiczny, powodując różnice w nachyleniu krzywej zależności stężenia od PT między dniem po zabiegu a stanem stacjonarnym.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednorazowym, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksyczności u młodych osobników nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów obserwowano zwiększone stężenie IgG i IgA w osoczu przy istotnej klinicznie ekspozycji.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję związany z farmakologicznym mechanizmem działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Rywaroksaban w stężeniach istotnych klinicznie miał toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione/przyspieszone kostnienie, mnogie, jasne plamy na wątrobie) i częstsze występowanie zwykłych wad rozwojowych oraz zmian w łożysku. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów wykazano zmniejszoną żywotność potomstwa po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek.

Rywaroksaban badano u młodych szczurów przez okres leczenia do 3 miesięcy, rozpoczynając od dnia 4 po urodzeniu i wykazano niezwiązaną z dawką wzrost krwawienia okołoporodowego. Nie zaobserwowano dowodów na toksyczność w stosunku narządu docelowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Opadry Orange 04F530006:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Żółcień pomarańczowa (E 110), lak
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 tabletek powlekanych

Blister jednodawkowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 5x1, 10x1, 14x1 tabletek powlekanych

Przezroczysty lub matowy blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 tabletek powlekanych

Przezroczysty lub matowy blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 5x1, 10x1, 14x1 tabletek powlekanych

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy), z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozgniatanie tabletek

Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Żywnienie dojelitowe nie jest wymagane bezpośrednio po podaniu tabletek 15 mg lub 20 mg.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24410

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.03.2024 r.