

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XABOPLAX, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu (*Rivaroxabanum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 29 mg laktozy, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana w kolorze jasnożółtym, o średnicy 8,6 mm, z oznakowaniem '2,5' na jednej stronie i gładka na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy XABOPLAX, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1).

Produkt leczniczy XABOPLAX, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę.

• OZW

Pacjenci przyjmujący rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA lub dawkę dobową 75 - 100 mg ASA oprócz dawki dobowej 75 mg kłopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny.

Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie rywaroksabanem należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji); najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy

pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

- CAD/PAD

Pacjenci przyjmujący rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.

U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia.

- OZW, CAD/PAD

Jednoczesne podawanie z terapią przeciwplatekową

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, należy przeanalizować, czy stosowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane, w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową badano u pacjentów:

- po niedawno przeżytym OZW w skojarzeniu z ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną (patrz punkt 4.1) oraz
- po niedawno przeżytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na rywaroksaban

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na rywaroksaban wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR - International Normalized Ratio) mogą być fałszywie podwyższone po przyjęciu rywaroksabanu. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego rywaroksabanu i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

W trakcie zmiany leczenia z rywaroksabanu na VKA istnieje możliwość niedostatecznej antykoagulacji. Ciągłość odpowiedniej antykoagulacji należy zapewnić podczas jakiegokolwiek zmiany na inny lek przeciwzakrzepowy. 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 $INR \geq 2,0$. 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).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy przerwać jego

stosowanie i podawanie rywaroksabanu rozpocząć od 0 do 2 godzin przed planowym następnym podaniem leku pozajelitowego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w momencie przerwania ciągłego podawania leku pozajelitowego (np. dożylniej heparyny niefrakcjonowanej).

Zamiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego należy podać w chwili, gdy powinna być podana następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu. Z tego względu rywaroksaban należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50 - 80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

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).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu w postaci tabletek o mocy 2,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego nie zaleca się stosowania rywaroksabanu w postaci tabletek o mocy 2,5 mg u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Rywaroksaban podaje się doustnie.

Rywaroksaban można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkty 4.5 i 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).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Nieprawidłowości 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, przebyte 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 wewnątrzrdzeniowych 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).
- Jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwplatekową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA), patrz punkt 4.4.
- Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca (patrz punkt 4.4).
- 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

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwplatekowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz kłopidogrel/tykolidyna. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z ASA.

U pacjentów po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplatekową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej z kłopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane.

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 oprócz pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej. 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. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto 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).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniem 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).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 49 ml/min) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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 (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 punkty 4.5 i 5.1).

Pacjenci leczeni rywaroksabanem i ASA lub rywaroksabanem i substancjami przeciwplatekowymi powinni otrzymywać jednocześnie leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- 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.

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW oraz CAD/PAD:

- w wieku ≥ 75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia indywidualnie u każdego pacjenta.
- o mniejszej masie ciała (<60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną.
- u pacjentów z CAD i ciężką objawową niewydolnością serca. Wyniki badań wskazują, że korzyści leczenia rywaroksabanem u takich pacjentów mogą być mniejsze (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego 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 i skuteczności rywaroksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, więc nie ma danych, które wskazywałyby, że rywaroksaban zapewnia działanie przeciwzakrzepowe 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, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

Pacjenci z OZW

Rywaroksaban w dawce 2,5 mg jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (patrz punkt 4.3). Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z OZW z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym, ale dostępne ograniczone dane dotyczące skuteczności wskazują, że pacjenci ci nie odnoszą korzyści z leczenia.

Pacjenci z CAD/PAD

Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebytych udarach krwotocznym lub zatokowym, lub przebytych w ciągu ostatniego miesiąca udarach niedokrwiennym, niezatokowym (patrz punkt 4.3). Nie badano pacjentów po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej u tych pacjentów należy unikać leczenia rywaroksabanem w dawce 2,5 mg.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowozatorowym, u których stosuje się znieczulenie przewodowe (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe, istnieje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego z możliwością długotrwałego lub trwałego porażenia. Ryzyko jest większe, jeśli w okresie pooperacyjnym stosuje się stały cewnik zewnątrzoponowy lub produkty lecznicze wpływające na hemostazę, a także w przypadku wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego 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. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki rywaroksabanu 2,5 mg i substancji przeciwplatektywnych w takich sytuacjach. Zgodnie z zaleceniami producenta należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi.

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zwnętrazonowego/podpajęczynówkowego), należy uwzględnić profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zwnętrazonowego albo nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

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 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwplatekowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę

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 punkty 5.1 i 5.2).

Reakcje skórne

W okresie po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano ciężkie 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

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

Produkt leczniczy XABOPLAX zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 zaburzeniem czynności nerek, patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje aktywność CYP3A4 oraz glikoproteiny 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 leków przeciwzakrzepowych, 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 ziołem 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.

Nie obserwowano istotnej klinicznie interakcji z pokarmem (patrz punkt 4.2).

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 (częstość: nieznana) i zawroty głowy (częstość: 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
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	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 ta obserwowana 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 ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio, 5 mg lub 10 mg, w skojarzeniu albo z ASA (kwasem acetylosalicylowym), albo z ASA i kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/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 (tabela 2, patrz punkt 4.4 oraz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”), a 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 ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce 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 badaniach fazy III lub po wprowadzeniu produktu 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 w jamie ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ^A , zwiększenie aktywności	Żółtaczką, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej (z jednoczesnym		

	GGT ^A	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 krwimocz 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (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 nawrotów 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 niektórymi grupami, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i (lub) pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz „Ryzyko krwotoku” w punkcie 4.4). Krwawienie miesiączkowe może być nasilone i (lub) dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, 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.

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 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej. Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa). W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

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 (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia 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 u pacjentów 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 przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. U pacjentów przyjmujących rywaroksaban ograniczone jest doświadczenie z zastosowaniem kwasu traneksamowego i nie ma doświadczeń dotyczących stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyny. 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 przeciwzakrzepowe, 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.

Działanie 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. W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n=22$) oceniano działanie pojedynczych dawek (50 j.m./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)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

OZW

Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w profilaktyce zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u pacjentów z przebyłym niedawno OZW (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI], zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub niestabilna dławica piersiowa). W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: rywaroksaban 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę podawane równocześnie z samym ASA lub ASA oraz tienopirydyną (klopidogrel lub tyklopidyną). Pacjenci z OZW w wieku poniżej 55 lat musieli chorować na cukrzycę lub być po przebyłym zawał mięśnia sercowego. Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 13 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił prawie 3 lata. 93,2% pacjentów otrzymywało ASA jednocześnie z leczeniem tienopirydyną, a 6,8% tylko ASA. Spośród pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową 98,8% otrzymywało klopidogrel, 0,9% otrzymywało tyklopidynę, a 0,3% otrzymywało prasugrel. Pacjenci otrzymali pierwszą dawkę rywaroksabanu co najmniej 24 godziny i maksymalnie 7 dni (średnia 4,7 dni) po przyjęciu do szpitala, ale jak najszybciej po stabilizacji OZW, włącznie z zabiegami rewaskularyzacji, oraz gdy pozajelitowe leczenie przeciwwątrobowe byłoby normalnie przerwane.

Obydwa schematy leczenia rywaroksabanem – 2,5 mg dwa razy na dobę i 5 mg dwa razy na dobę – były skuteczne w dalszym zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle standardowego leczenia przeciwplatekowego. Schemat 2,5 mg dwa razy na dobę zmniejszał śmiertelność i dostępne są dowody, że mniejsza dawka była związana z mniejszym ryzykiem krwawienia. Dlatego rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę podawany jednocześnie z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną jest zalecany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

W porównaniu z placebo rywaroksaban istotnie zmniejszył pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Korzyści w redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego były powodowane zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Korzyści wystąpiły już we wczesnej fazie leczenia i utrzymywały się do jego zakończenia (patrz tabela 4 i wykres 1). Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) był istotnie zmniejszony. Dodatkowa retrospektywna analiza wykazała nominalnie istotne zmniejszenie wskaźników częstości występowania zakrzepicy w stencie w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Wskaźniki częstości występowania dla głównego kryterium

bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia TIMI niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalnowieńcowego, ang. non-CABG TIMI major bleeding events) były wyższe u pacjentów leczonych rywaroksabanem niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 6). Jednak wskaźniki częstości występowania były zrównoważone między rywaroksabanem i placebo dla takich składowych jak śmiertelne krwawienia, niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi i zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia.

W tabeli 5 przedstawiono skuteczność kliniczną u pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Bezpieczeństwo w podgrupie pacjentów po PCI było porównywalne do ogólnego bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci z podwyższonymi biomarkerami (troponina lub CK-MB) bez wcześniejszego udaru/przemijającego napadu niedokrwinnego stanowili 80% badanej populacji. Uzyskane wyniki były zgodne z ogólnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Tabela 4 Wyniki skuteczności z badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Badana populacja	Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym^{a)}	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5114 n (%) Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p ^{b)}	Placebo N=5113 n (%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Zgon z wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Zgon z wszystkich przyczyn	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Zawał mięśnia sercowego	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Udar mózgu	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Zakrzepica w stencie	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

^{a)} zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dla zakrzepicy w stencie)

^{b)} w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank

* statystycznie lepszy

** nominalnie istotne

Tabela 5 Wyniki skuteczności z badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacjentów po PCI

Badana populacja	Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym po PCI^{a)}	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=3114 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI)	Placebo N=3096 n (%)

	wartość p ^{b)}	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Zgon z wszystkich przyczyn	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Udar mózgu	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Zakrzepica w stencie	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dla zakrzepicy w stencie)

b) w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank

** Nominalnie istotne

Tabela 6 Wyniki bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Badana populacja	Pacjenci z przebyłym niedawno ostrym zespołem wieńcowym ^{a)}	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5115 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p ^{b)}	Placebo N=5125 n (%)
Poważne krwawienie TIMI niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Śmiertelne krwawienie	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Objawowy krwotok śródczaszkowy	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzja 4 lub więcej jednostek krwi przez okres 48 godzin	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa stosowania, poddawana leczeniu

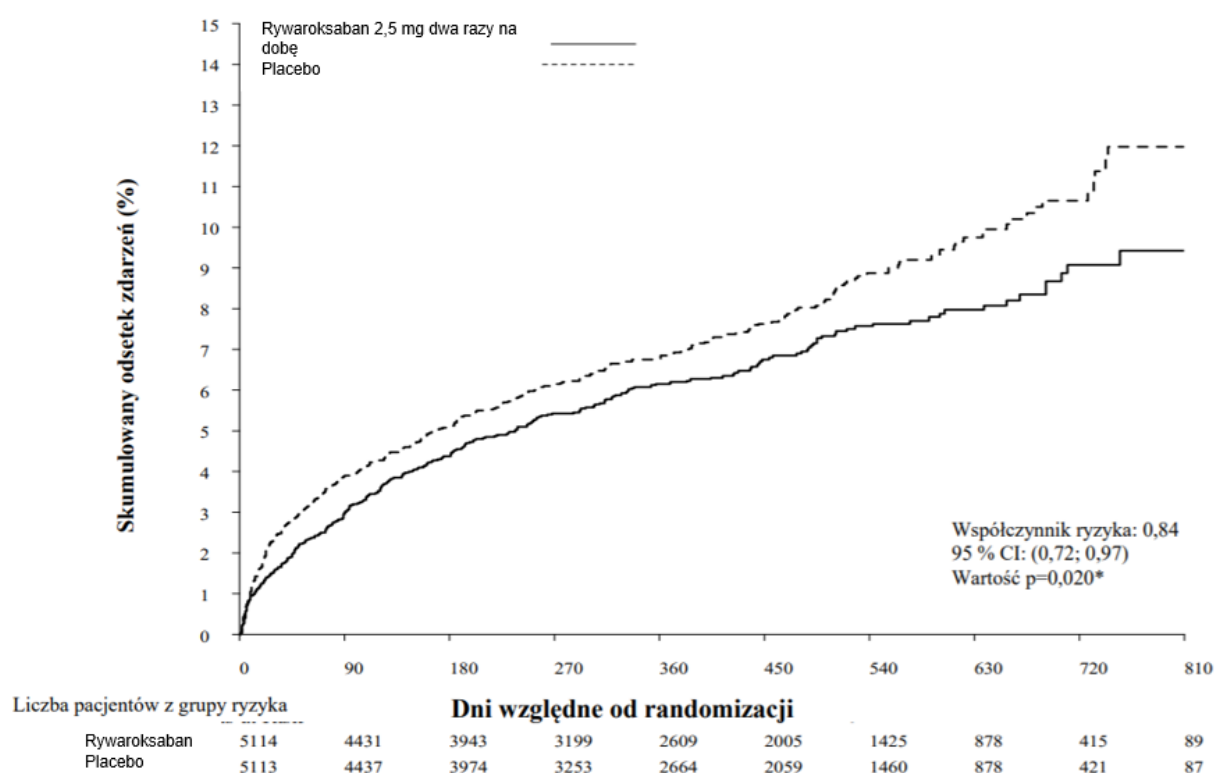
b) w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank

* statystycznie istotny

Wykres 1: Czas do pierwszego wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego

skuteczności (zgonu
udar mózgu)

z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub



CAD/PAD

W badaniu fazy III COMPASS (27 395 pacjentów, 78,0% mężczyzn, 22,0% kobiet) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w profilaktyce punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu u pacjentów z CAD lub objawową PAD obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Pacjenci byli objęci kontrolą przez okres czasu, którego mediana wynosiła 23 miesiące, i maksymalnie przez 3,9 lat.

Pacjentów, u których nie istniała stała potrzeba leczenia inhibitorami pompy protonowej, zrandomizowano do otrzymywania pantoprazolu lub placebo. Następnie wszystkich pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do otrzymywania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę/ASA 100 mg raz na dobę, do rywaroksabanu 5 mg dwa razy na dobę lub samego ASA 100 mg raz na dobę oraz odpowiadających im placebo.

Pacjenci z CAD mieli wielonaczyniową CAD i (lub) zawał mięśnia sercowego w wywiadzie. W przypadku pacjentów w wieku < 65 lat wymagano obecności miażdżycy z zajęciem co najmniej dwóch łóżysk naczyniowych lub występowania co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z PAD przebyli uprzednio interwencje, takie jak pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórną śródnaczyniową angioplastykę lub amputację kończyny lub stopy, w wyniku choroby naczyń tętniczych lub występowało u nich chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię wynoszącym < 0,90 i (lub) istotne zwężenie tętnicy obwodowej lub przebyli uprzednio rewaskularyzację tętnicy szyjnej, lub występowało u nich bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej o $\geq 50\%$.

Kryteria wykluczenia obejmowały potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej lub terapii przeciwplatekowej innej niż ASA, lub stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliowego oraz pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub niewydolnością serca z frakcją wyrzutową < 30% lub klasą czynnościową III lub IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) lub

jakimkolwiek udarem niedokrwiennym, niezatokowym w ciągu ostatniego miesiąca, lub z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie.

Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę był lepszy od ASA 100 mg w zmniejszaniu pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (patrz Tabela 7 i Wykres 2).

Występowało istotne zwiększenie w zakresie pierwszorzędnego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH) u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ASA 100 mg (patrz Tabela 8).

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności obserwowana korzyść ze stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę plus ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę wynosiła HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (zachorowalność: 6,3% w porównaniu do 7,0%) oraz HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u pacjentów w wieku < 75 lat (3,6% w porównaniu do 5,0%). Dla poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH obserwowane zwiększenie ryzyka wynosiło HR=2,12 (95% CI 1,5-3,0) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (5,2% w porównaniu do 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u pacjentów w wieku < 75 lat (2,6% w porównaniu do 1,7%).

Stosowanie pantoprazolu w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi u pacjentów bez klinicznej potrzeby stosowania inhibitora pompy protonowej, nie przyniosło żadnych korzyści w zapobieganiu zdarzeniom w górnym odcinku przewodu pokarmowego (tj. zdarzeniom złożonym z krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego i niedrożności lub perforacji górnego odcinka przewodu pokarmowego); częstość występowania zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego wynosiła 0,39/100 pacjentolat w grupie pantoprazolu 40 mg raz na dobę i 0,44/100 pacjentolat w grupie placebo raz na dobę.

Tabela 7 Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	Pacjenci z CAD/PAD ^{a)}					
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152		ASA 100 mg raz na dobę N=9126			
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	KM %	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	KM %	HR (95% CI)	Wartość p ^{b)}
Udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Udar mózgu	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Zawał serca	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458

Populacja badana	Pacjenci z CAD/PAD ^{a)}					
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152		ASA 100 mg raz na dobę N=9126			
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	KM %	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	KM %	HR (95% CI)	Wartość p ^{b)}
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ostre niedokrwienie kończyny dolnej	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

^{a)} grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

^{b)} w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank

* Zmniejszenie w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

CI: przedział ufności; KM %: estymator Kaplana-Meiera łącznego ryzyka częstości występowania obliczanego po 900 dniach

Tabela 8 Wyniki bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	Pacjenci z CAD/PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152 n (łączne ryzyko %)	ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łączne ryzyko %)	Współczynnik ryzyka (95% CI) Wartość p ^{b)}
Poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Śmiertelne krwawienie	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie (nieprowadzące do zgonu)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Krwawienie w polu operacyjnym wymagające ponownego zabiegu chirurgicznego (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

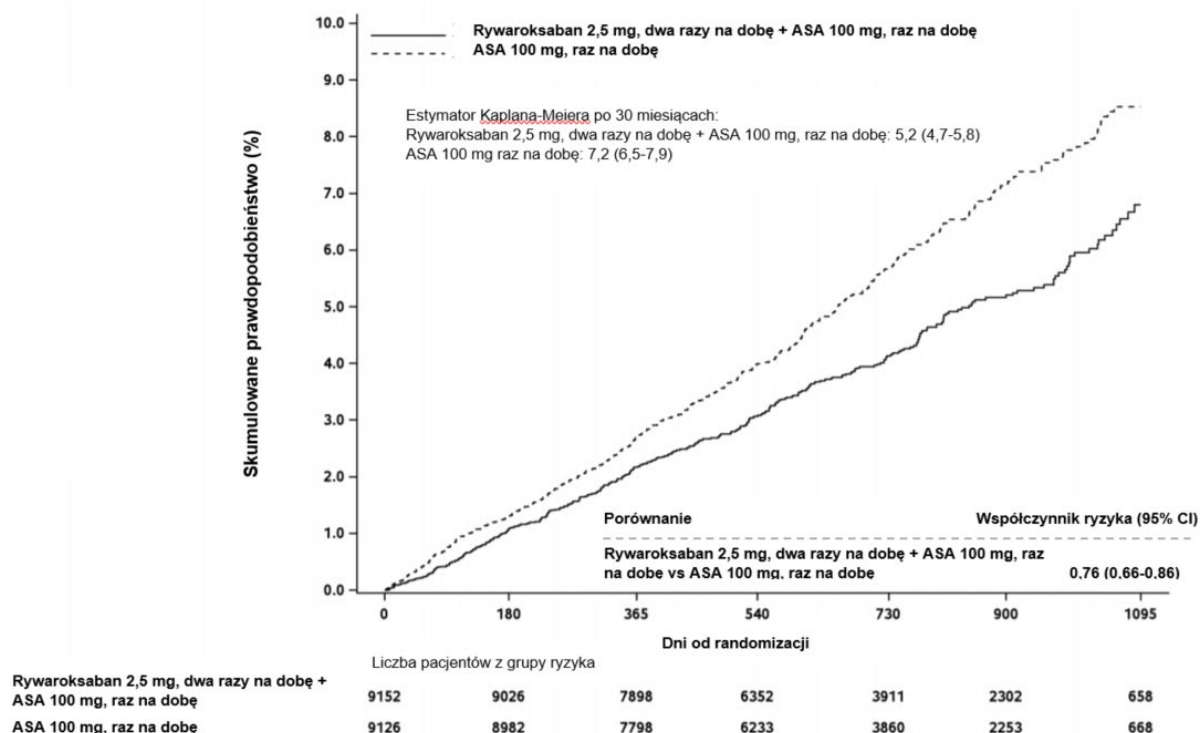
Populacja badana	Pacjenci z CAD/PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152 n (łącznie ryzyko %)	ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łącznie ryzyko %)	Współczynnik ryzyka (95% CI) Wartość p ^{b)}
- Krwawienie prowadzące do hospitalizacji (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie, niewymagające ponownego zabiegu chirurgicznego)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Z pozostaniem na noc	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Bez pozostania na noc	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Poważne krwawienie śródczaszkowe	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

^{a)} grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

^{b)} w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank

CI: przedział ufności; Łączne ryzyko: łączne ryzyko częstości występowania (estymator KaplanaMeiera) po 30 miesiącach; ISTH: Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy

Wykres 2: Czas do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) w badaniu COMPASS



CI: przedział ufności

Pacjenci po niedawno przebytych zabiegach rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD

W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy III VOYAGER PAD 6 564 pacjentów po niedawno przebytych udanych zabiegach rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegach hybrydowych) z powodu objawowej PAD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe: rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę lub ASA 100 mg raz na dobę. Pacjentom wolno było dodatkowo otrzymywać standardową dawkę kłopidogrelu raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu plus ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego, udarowi niedokrwinnemu, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostremu niedokrwieniu kończyn lub dużej amputacji z przyczyn naczyniowych u pacjentów po niedawno przebytych udanych zabiegach rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej PAD. Włączono pacjentów w wieku ≥ 50 lat z udokumentowaną umiarkowaną do ciężkiej objawową miażdżycową PAD kończyny dolnej, za pomocą wszystkich następujących kryteriów: klinicznych (tj. ograniczenia czynnościowe), anatomicznych (tj. wynik badania obrazowego potwierdzający PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej) i hemodynamicznych (wskaźnik kostka-ramię [ang. ankle-brachial index, ABI] $\leq 0,80$ lub wskaźnik paluch-ramię [ang. toe-brachial index, TBI] $\leq 0,60$ w przypadku pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn lub ABI $\leq 0,85$ lub TBI $\leq 0,65$ w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn). Pacjenci, u których konieczne było stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej przez >6 miesięcy lub jakiegokolwiek dodatkowej terapii przeciwplatekcyjnej innej niż ASA i kłopidogrel, lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, oraz pacjenci z krwotokiem śródczaszkowym, udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie, lub pacjenci z eGFR <15 ml/min zostali wykluczeni. Średnia czasu trwania obserwacji wynosiła 24 miesiące, a maksymalny czas trwania obserwacji wynosił 4,1 roku. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat, a 17% populacji pacjentów była w wieku >75 lat. Mediana czasu od wskaźnikowego zabiegu rewaskularyzacji do rozpoczęcia leczenia wynosiła 5 dni w populacji ogólnej (6 dni po rewaskularyzacji chirurgicznej i 4 dni po rewaskularyzacji śródnaczyniowej, w tym zabiegach hybrydowych). Ogółem 53,0% pacjentów otrzymało krótkotrwałą terapię podstawową kłopidogrelem, przy czym mediana czasu trwania wynosiła 31 dni. Zgodnie z protokołem badania leczenie można było rozpocząć możliwie jak najszybciej, ale nie później niż 10 dni od udanego zabiegu rewaskularyzacji i po osiągnięciu hemostazy.

Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę wykazywał nadrzędność w zmniejszaniu pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego niedokrwienia kończyn i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych w porównaniu z samym ASA (patrz tabela 9). Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania obejmującego zdarzenia dużego krwawienia TIMI zwiększyła się u pacjentów leczonych rywaroksabanem i ASA, przy czym nie obserwowano wzrostu krwawień prowadzących do zgonu lub krwotoków wewnątrzczaszkowych (patrz tabela 10). Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności badano w z góry zdefiniowanej kolejności hierarchicznej (patrz tabela 9).

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III VOYAGER PAD

Populacja badana	Pacjenci po niedawno przebytych zabiegach rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3286 n (łącznie ryzyko %) ^{c)}	ASA 100 mg raz na dobę N=3278 n (łącznie ryzyko %) ^{c)}	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{d)}

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)*}
- Zawał mięśnia sercowego	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Udar niedokrwienny	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ostre niedokrwienie kończyn ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Duża amputacja z przyczyn naczyniowych	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności			
Nieplanowany zabieg rewaskularyzacji kończyny indeksowanej z powodu nawracającego niedokrwienia kończyn	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizacja z powodu choroby tętnic wieńcowych lub obwodowych (dowolna kończyna dolna) o charakterze zakrzepowym	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Zdarzenia ŻChZZ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

^{a)} grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne; oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą

^{b)} punkt końcowy złożony z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i nieznana przyczyna zgonu), ostrego niedokrwienia kończyny i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych

^{c)} uwzględniane jest tylko pierwsze wystąpienie zdarzenia objętego złożonym punktem końcowym podlegającego analizie w zakresie danych pochodzących od uczestnika

^{d)} Współczynnik ryzyka (95% CI) określano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według rodzaju zabiegu i stosowania kłopidogrelu, z leczeniem jako jedyną współmienną.

^{e)} Jednostronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania kłopidogrelu z leczeniem jako czynnikiem. f) ostre niedokrwienie kończyny jest definiowane jako nagłe istotne zmniejszenie perfuzji krwi w kończynie, z nowym deficytem tętna lub wymagające interwencji leczniczej (np. leczenie trombolityczne lub trombektomia, lub pilna rewaskularyzacja) i prowadzące do hospitalizacji

* Zmniejszenie w punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

CI: przedział ufności

Tabela 10 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III VOYAGER PAD

Populacja badana	Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3256 n (łącznie ryzyko %) ^{c)}	ASA 100 mg raz na dobę N=3248 n (łącznie ryzyko %) ^{b)}	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{e)} Wartość p ^{d)}

Poważne krwawienie TIMI (związane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego / niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Krwawienie śródczaszkowe	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Jawne krwawienie związane ze spadkiem Hb ≥ 5 g/dl / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie, nieprowadzące do zgonu	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Istotnie klinicznie inne niż poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) Populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania (wszyscy uczestnicy, których poddano randomizacji i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)

b) n = liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia, N = liczba uczestników obciążonych ryzykiem, % = $100 * n/N$, n/100 pacjentolat = stosunek liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia incydentalne / łączny czas obciążenia ryzykiem

c) Współczynnik ryzyka (95% CI) określano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według rodzaju zabiegu i stosowania kłopidogrelu, z leczeniem jako jedyną współmienną.

d) Dwustronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania kłopidogrelu, z leczeniem jako czynnikiem.

CAD i niewydolność serca

Do badania **COMMANDER HF** włączono 5022 pacjentów z niewydolnością serca i istotną chorobą wieńcową (CAD) po hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HF), których przydzielono w sposób losowy do jednej z dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio: rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (N=2507) lub pasujące do niego placebo (N=2515). Ogółem, mediana okresu leczenia lekiem badanym wynosiła 504 dni. U pacjentów musiała występować objawowa HF od co najmniej 3 miesięcy i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosząca $\leq 40\%$ w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania. Wyjściowo mediana frakcji wyrzutowej wynosiła 34% (IQR: 28%-38%), a 53% pacjentów należało do klasy III lub IV wg NYHA.

Podstawowa analiza skuteczności (tj. złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę a grupą otrzymującą placebo, gdzie HR=0,94 (95% CI 0,84-1,05), p=0,270. W przypadku zgonów z dowolnej przyczyny nie stwierdzono różnicy pomiędzy rywaroksabanem a placebo pod względem liczby zdarzeń (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98, 95% CI: od 0,87 do 1,10; p=0,743). W przypadku zawału mięśnia sercowego odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat (rywaroksaban vs. placebo) wynosił 2,08 vs. 2,52 (HR: 0,83, 95% CI: od 0,63 do 1,08; p=0,165), a w przypadku udaru mózgu odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat wynosił 1,08 vs. 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: od 0,47 do 0,95; p=0,023). Główny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa (tj. złożony punkt końcowy obejmujący krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do krytycznego dla życia narządu związane z ryzykiem trwałej niepełnosprawności) wystąpił odpowiednio u 18 (0,7%) pacjentów w grupie leczonej rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę oraz u 23 (0,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR=0,80; 95% CI: 0,43-1,49; p=0,484). Odnotowano istotny statycznie wzrost

przypadków poważnego krwawienia wg ISTH w grupie stosującej rywaroksaban w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat: 2,04 vs. 1,21, HR: 1,68; 95% CI: od 1,18 do 2,39; $p=0,003$).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca efekty leczenia w podgrupie badania COMPASS były podobne do wyników obserwowanych dla całej badanej populacji (patrz punkt dotyczący CAD/PAD)

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym 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) $<50 \text{ mL/min}$] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). 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 uchyliła obowiązek 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

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} . Tabletki zawierające 2,5 mg i 10 mg rywaroksabanu można przyjmować niezależnie od posiłków. Farmakokinetyka rywaroksabanu w dawce do około 15 mg raz na dobę jest prawie liniowa. Przy większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej widoczne po podaniu na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana: zmienność osobnicza (CV%) wynosi 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 roztłuczonej 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.

Dystrybucja

U ludzi 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.

Metabolizm i eliminacja

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.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie ma istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między pacjentami płci męskiej i 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%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Różnice między grupami etnicznymi

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między pacjentami rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby i łagodnym zaburzeniem 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 umiarkowanym zaburzeniem 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 umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, nerkowe wydalanie rywaroksabanu było zmniejszone. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Podobnie, wartość PT wydłużyła się 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem 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 klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie obliczenia klirensu kreatyniny ustalono, że zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban koreluje ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem 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 łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem 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 klirensem kreatyniny <15 ml/min.

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

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów przyjmujących rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w OZW średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) po upływie 2 do 4 godzin oraz po około 12 godzinach od podania (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła, odpowiednio, 47 (13 - 123) µg/l i 9,2 (4,4 - 18) 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.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniach OZW i CAD/PAD.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, 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 wątrobowe) 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 samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu laurylosiarczan
Laktoza
Poloksamer 188
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza (typ 2910)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (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

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVdC w tekturowych pudełkach zawierających 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100, 168 lub 196 tabletek powlekanych lub perforowane blistry jednodawkowe w tekturowych pudełkach, zawierające 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 42 x 1, 56 x 1, 98 x 1 lub 100 x 1 tabletkę powlekaną.

Butelki z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 56, 100 lub 112 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.

Rozgryzanie tabletek

Tabletki rywaroksabanu można rozgryźć 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 2,5 mg.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27239

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.01.2024 r.