CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Medreg, 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 42,75 mg laktozy i 0,114 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z oznaczeniem „15” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej u dorosłych
Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, która jest jednocześnie rekomendowaną maksymalną dawką.

Leczenie produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg należy kontynuować długoterminowo, pod warunkiem, że korzyści z zapobiegania udarowi i zatorowości obwodowej przewyższają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien natychmiast przyjąć lek i kontynuować przyjmowanie leku raz na dobę zgodnie z zaleceniami następnego dnia. Nie należy podwajać dawki w ciągu tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych

Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZŻG 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 ZŻG i ZP.

Krótkotrwałe leczenie (co najmniej przez 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZŻG lub ZP spowodowanymi poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawno przebyty poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz). Dłuższy okres leczenia należy rozważyć u pacjentów z wtórną ZŻG lub ZP niezwiązanym z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZŻG lub ZP, lub z nawrotową ZŻG lub ZP w wywiadzie.

Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZŻG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki za pomocą produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie dawki 20 mg produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg raz na dobę.

Okres leczenia i dawkę należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści wynikających z leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Okres	**Schemat dawkowania**	**Całkowita dawka dobowa**
Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG 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 produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZŻG/ZP.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie 15 mg dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. Vitamin K Antagonists, VKA) na produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg

- Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej:
  Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg, gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalised Ratio*, INR) wynosi ≤ 3,0.
- Leczenie ZŻG, ZP i zapobieganie nawrotom u dorosłych:
  Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg, gdy INR wyniesie ≤ 2,5.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg, wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg może się przyczynić do podwyższonego INR.
Pacjentom zmieniającym leczenie produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg
U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Przerwać stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg i podać pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego w czasie, w którym miała zostać przyjęta następna dawka produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
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. Zatem należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u pacjentów z klirensem 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 zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

- W leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG 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 to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani kardiowersji
Leczenie produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku kardiowersji pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej (TEE) u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi leczenie produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją, aby zapewnić odpowiednią antykoagulację (patrz punkty 5.1 i 5.2). W przypadku wszystkich pacjentów przed kardiowersją należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjął produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg zgodnie z zaleceniami. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny uwzględniać ustalone wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI (przezskórnej interwencji wieńcowej) z założeniem stentu
Doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg raz na dobę (lub 10 mg produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 mL/min]) oprócz Inhibitor P2Y12 maksymalnie przez 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwkrzepliwego i są poddawani PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na nieadekwatność tej postaci farmaceutycznej. U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy stosować alternatywne produkty lecznicze zawierające rywaroksaban.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg przyjmuje się doustnie.
Tabletki przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie.
Po podaniu rozgniecionych tabletek powlekanych Rivaroxaban Medreg 15 mg lub 20 mg po przyjęciu dawki należy natychmiast przyjąć posiłek.

Rozgniecioną tabletkę 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 krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzoną lub podejrzewaną obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych albo śródmózgowych.

Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic (patrz punkt 4.5).

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.

Ryzyko krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, gdy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. w przypadku przedawkowania i ratującego życie zabiegu chirurgicznego (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 krwi może się znacznie zwiększać (średnio 1,6 krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Rivaroxaban Medreg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe < 50 mL/min/1,73 m^2), ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi w znaczącym klinicznie stopniu (średnio 2,6 krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie systemowe leczenie silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, jak:
- wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi
- nieleczone skutecznie ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi
- inne schorzenia przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia
- powikłania (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatia naczyniowa
- rozstrzenie oskrzelowe lub krwawienie płucne 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 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 produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym Rivaroxaban Medreg nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (DOAC), w tym rywaroksabanu u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których rozpoznano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności u pacjentów, którzy są potrójnie pozytywni (w zakresie antykoagulantów tocznia, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał anty-beta 2-glikoproteiny I), leczenie DOAC może być związane ze zwiększoną częstością nawrotów zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistą witaminy K.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI z założeniem stentu
Dostępne są dane kliniczne z badania interwencyjnego, którego głównym celem jest ocena bezpieczeństwa u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1). Brak danych dotyczących takich pacjentów z udarem/przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA) w wywiadzie.

Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej
Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone, produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjentów należy często kontrolować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwe w celu

profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu rywaroksabanu w dawce 15 mg w takich sytuacjach.
Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Jednak dokładny czas osiągnięcia wystarczająco niskiego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany i należy go rozważyć pod kątem pilności procedury diagnostycznej.
W celu usunięcia cewnika zewnątrzoponowego i biorąc pod uwagę ogólną charakterystykę farmakokinetyczną, od ostatniego podania rywaroksabanu powinien upłynąć co najmniej 2-krotny okres półtrwania, tj. co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Cewnik zewnątrzoponowy można usuwać po upływie co najmniej 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika.
W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.
Brak danych na temat czasu umieszczania lub usuwania cewnika nerwowo-osiowego u dzieci w okresie stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg . W takich przypadkach należy przerwać rywaroksaban i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg, 15 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne
Po wprowadzeniu rywaroksabanu do obrotu zgłaszano związane ze stosowaniem rywaroksabanu poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu należy przerwać po pierwszym wystąpieniu ciężkiej wysypki (np. rozległej, ostrej i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg zawiera żółcień pomarańczową FCF, która może powodować reakcje alergiczne.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P
Podanie rywaroksabanu jednocześnie z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz do 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max}) rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u pacjentów, którzy w tym samym czasie przyjmują leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory proteazy HIV. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteinę P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Skutki działania erytromycyny sumują się ze skutkami zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4 krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3 krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z flukonazolem nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz punkt 4.4).

Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dane kliniczne dotyczące dronedaronu należy unikać jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe
Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.
Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie klopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w pewnej podgrupie pacjentów stwierdzono znaczące wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem selektyny P ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.
Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI
Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków 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 numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w okresie zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.
Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4
Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do zmniejszenia o około 50% średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

Inne leczenie skojarzone
Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

Wyniki badań laboratoryjnych
Wyniki badań układu krzepnięcia (np. PT, APTT, HepTest) zmieniają się, zgodnie z oczekiwaniami, ze względu na mechanizm działania rywaroksabanu (patrz punkt 5.1).

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych i należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 w odniesieniu do dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg jest przeciwwskazane 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 i skuteczności produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu.

Płodność
Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Rivaroxaban Medreg ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Stwierdzano działania niepożądane, takie jak omdlenia (częstość: niezbyt często) 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 trzynastu kluczowych badaniach fazy III (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, łączna dawka dobowa i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Całkowita dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP.	6 790	Dzień 1-21: 30 mg	21 miesięcy

		Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	
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 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	7 750	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 podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem 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, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz punkt 4.4 i „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej) (Tabela 2). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Tabela 2: Odsetek krwawień* i anemii u pacjentów, którym podawano rywaroksaban w zakończonych badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	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
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych 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 krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do gromadzenia zdarzeń niepożądanych
[#] Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg u dorosłych i dzieci jest przedstawiona poniżej w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000)
częstość nieznana (częstość 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 leczniczego 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 (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A] trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna 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, krwiak				
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 krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie,	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się	

krwotok skórny i podskórny			naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do 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)[A]				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy[A]		
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A]			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego
B: obserwowane w leczeniu ZŻG, ZP i profilaktyce nawrotów jako bardzo częste u kobiet < 55 lat
C: obserwowane niezbyt często w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowym na tle miażdżycowym u pacjentów po OZW (po przezskórnej interwencji wieńcowej)

* W wybranych badaniach fazy III zastosowano z góry określone selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych nie wzrosła i po analizie tych badań nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych produktu leczniczego.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia"). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież
Ocena bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch otwartych badań fazy II i jednego fazy III z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były ogólnie podobne w przypadku rywaroksabanu i produktu porównawczego w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych i spójny we wszystkich podgrupach wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentów.
U dzieci i młodzieży ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączka (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardia (często, 1,5%), zwiększenie zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i bilirubiny sprzężonej (niezbyt często, 0,7%) w porównaniu z dorosłymi. Podobnie jak w populacji dorosłych, krwotoki miesiączkowe obserwowano u 6,6% (często) nastolatek płci żeńskiej po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób dorosłych była częsta (4,6%) w badaniach klinicznych z udziałem dzieci. 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

U dorosłych 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"). Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekuje się efektu pułapowego bez dalszego wzrostu średniej ekspozycji w osoczu po dawkach supraterapeutycznych wynoszących 50 mg rywaroksabanu lub większych u dorosłych, jednak brak danych dotyczących dawek supraterapeutycznych u dzieci.
Specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa) antagonizujący farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu jest dostępny dla dorosłych, ale nie ustalono go u dzieci (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanetu alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu u dorosłych wynosi około od 5 do 13 godzin. Okres półtrwania u dzieci oszacowany za pomocą metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy (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, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) albo płytek krwi.
Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u dorosłych i dzieci przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u dorosłych przyjmujących rywaroksaban. Brak doświadczenia w stosowaniu tych leków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym – desmopresyny – u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje 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) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ INR jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.
U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobiegania nawrotom, dla 5/95 percentyli wyniku PT (neoplastyny), w czasie 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (tj. w momencie największego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę wahały się od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W punkcie minimalnym (8-16 godzin po przyjęciu tabletki) percentyle 5/95 dla dawki 15 mg dwa razy na dobę wahały się od 14 do 24 sekund, a dla dawki 20 mg raz na dobę (18-30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 s.
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, otrzymujących rywaroksaban w celu zapobiegania udarowi i zatorowości obwodowej, wartości 5/95 percentyla dla PT (Neoplastin) 1-4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie największego działania) u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę wynosił od 14 do 40 s, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych dawką 15 mg raz na dobę od 10 do 50 s. W punkcie minimalnym (16-36 godzin po przyjęciu tabletki) percentyl 5/95 u pacjentów leczonych dawką 20 mg raz na dobę wynosił od 12 do 26 sekund, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych dawką 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 jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy 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, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
PT (odczynnik neoplastynowy), aPTT i oznaczenie anty-Xa (z kalibrowanym testem ilościowym) wykazują ścisłą korelację ze stężeniem w osoczu u dzieci. Korelacja między stężeniem anty-Xa a stężeniem w osoczu jest liniowa z nachyleniem bliskim 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z wyższymi lub niższymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem. Jednakże, jeśli istnieją wskazania kliniczne, stężenie rywaroksabanu można oznaczyć za pomocą skalibrowanych ilościowych testów anty-Xa w mcg/L (zob. tabela 13 w punkcie 5.2, aby zapoznać się z zakresami obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci). W

przypadku stosowania testu anty-Xa do ilościowego określenia stężenia rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy wziąć pod uwagę dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu dla zdarzeń dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa.
Więcej informacji dotyczących podawania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg 15 mg dzieciom i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków
Program kliniczny rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.
W głównym badaniu ROCKET AF z podwójnie ślepą próbą, 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 mL/min) lub warfarynę miareczkowaną do docelowego INR 2,5 (terapeutyczny zakres od 2,0 do 3,0). Mediana czasu leczenia wyniosła 19 miesięcy, a całkowity czas leczenia do 41 miesięcy.
34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% lekami przeciwarytmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban był równoważny warfarynie w pierwszorzędowym złożonym punkcie końcowym, jakim był udar i zatorowość obwodowa niezwiązana z ośrodkowym układem nerwowym. W leczonej populacji zgodnej z protokołem udar mózgu lub zatorowość obwodowa wystąpiły u 188 pacjentów przyjmujących rywaroksaban (1,71% rocznie) i 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% rocznie) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; p<0,001 za niegorszość). Spośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów analizowanych według ITT, zdarzenia pierwotne wystąpiły u 269 leczonych rywaroksabanem (2,12% rocznie) i 306 leczonych warfaryną (2,42% rocznie) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; p<0,001 dla niższości; P=0,117 dla wyższości). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych zbadanych w porządku hierarchicznym w analizie ITT przedstawiono w Tabeli 4.
Wśród pacjentów z grupy warfaryny wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym (2,0 do 3,0) średnio przez 55% czasu (mediana 58%; przedział międzykwartylowy 43 do 71). Wpływ rywaroksabanu nie różnił się na poziomie środkowego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0-3,0) w równych kwartylach (p=0,74 dla interakcji). W obrębie najwyższego kwartyla według centrum, współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).
Częstość występowania dla głównego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (poważne i inne, istotne klinicznie krwawienia) była podobna w obu leczonych grupach (patrz Tabela 5).

Tabela 4. Wyniki skuteczności uzyskane z badania III fazy ROCKET AF

Badana populacja	**Analizy skuteczności ITT u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)**	**Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)**	**Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p**
Udar i zatorowość	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117

obwodowa niedotycząca OUN			
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Udar, 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 dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

Populacja badana	**Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a)]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)**	**Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)**	**Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p**
Poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia	1 475 (14,91)	1 449 (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 z powodu 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
Transfuzja 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi całkowitej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Śmiertelność z 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

Oprócz badania fazy III ROCKET AF przeprowadzono prospektywne, jednoramienne, porejestracyjne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XANTUS) z centralną oceną wyniku, w tym incydentów zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień. 6 704 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zakwalifikowano do profilaktyki udaru mózgu i zatorowości obwodowej niezwiązanej z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w praktyce klinicznej. Średni wynik w skali $CHADS_2$ wyniósł 1,9, a wynik w skali HAS-BLED wyniósł 2,0 w badaniu XANTUS, w porównaniu ze średnim wynikiem w badaniu CHADS2 i HAS-BLED wynoszącym odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET AF. Poważne krwawienia wystąpiły u 2,1 na 100 pacjentolat. Krwotok prowadzący do zgonu zgłoszono u 0,2 na 100 pacjentolat, a krwotok wewnątrzczaszkowy u 0,4 na 100 pacjentolat. Udar lub zatorowość ogólnoustrojową niezwiązaną z OUN odnotowano u 0,8 na 100 pacjentolat.
Te obserwacje w praktyce klinicznej 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 niedokrwiennego wynosił 0,70 (95% CI 0,44-1,13) na 100 pacjentolat. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjentolat 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 eksploracyjne z zaślepioną oceną punktu końcowego (X-VERT) z udziałem 1504 pacjentów (nieleczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi) z niezwiązanym z wadą zastawkową migotaniem przedsionków zakwalifikowanych do kardiowersji w celu porównania rywaroksabanu z dawką - skorygowana VKA (randomizowana 2:1), w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Zastosowano strategię TEE (1-5 dni przed leczeniem) lub konwencjonalną kardiowersję (co najmniej trzy tygodnie przed leczeniem). Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (wszystkie udary, przemijający napad niedokrwienny, zatorowość obwodowa niezwiązana z ośrodkowym układem nerwowym, zawał mięśnia sercowego (MI) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpiły u 5 (0,5%) pacjentów w grupie leczonej rywaroksabanem (n=978) i u 5 (1,0%) pacjentów w grupie VKA (n =492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpił u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących rywaroksaban (n=988) i VKA (n=499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67 ; populacja bezpieczeństwa). To badanie eksploracyjne wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo pomiędzy grupami leczonymi rywaroksabanem i VKA w warunkach kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawani PCI z założeniem stentu
Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) z udziałem 2124 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których wykonano PCI z założeniem stentu z powodu pierwotnej choroby miażdżycowej, w celu porównania bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia rywaroksabanem i jednego schematu VKA. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do całkowitej 12-miesięcznej terapii. Wykluczono pacjentów z udarem mózgu lub TIA w wywiadzie.
Grupa 1 otrzymywała rywaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 mL/min) oraz inhibitor P2Y12. Grupa 2 otrzymywała rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę plus DAPT (podwójna terapia przeciwpłytkowa, tj. klopidogrel 75 mg [lub alternatywny inhibitor P2Y12] plus mała dawka kwasu acetylosalicylowego [ASA]) przez 1, 6

lub 12 miesięcy, a następnie rywaroksaban w dawce 15 mg (lub 10 mg u osób z klirensem kreatyniny 30-49 mL/min) raz na dobę plus ASA w małej dawce. Grupa 3 otrzymywała dostosowaną dawkę VKA plus DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie dostosowaną dawkę VKA i małą dawkę ASA.
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, klinicznie istotne krwawienia, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3 (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, odpowiednio).
Drugorzędowy punkt końcowy (składający się ze zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znamienne zmniejszenie częstości klinicznie istotnych krwawień w porównaniu ze schematem VKA u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy przeszli PCI z założeniem stentu.
Głównym celem PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności (w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.
Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3 449 pacjentów z ostrą ZŻG było badanych w celu leczenia ZŻG i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.
W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4 832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.
W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie podawano 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 leczeniem antagonistą witaminy K aż PT/INR znajdowały się w zakresie terapeutycznym (≥ 2,0). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K z dostosowaną dawką w celu podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1 197 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 mieli zakończone 6 lub 12 miesięcy leczenie zakrzepicy żył głębokich w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

Badania Einstein DVT, PE i Extension wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonej zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3 396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonej zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę porównano z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.
Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności (p<0,0001 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 ((95% CI: 0,47-0,95), nominalna wartość p 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 przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio 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=0,932 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Wskaźniki częstości występowania dla pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia), jak również drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia) były podobne dla obu grup leczenia.

Tabela 6: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein DVT

Populacja badana	**3 449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 731**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 718**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego 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, a następnie VKA

* p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność)

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędnego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)).Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633-1,139), nominalna wartość p 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 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Wskaźniki częstości występowania dla 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)) ze współczynnikiem ryzyka 0,493 (95% CI: 0,308-0,789).

Tabela 7: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein PE

Populacja badana	**4 832 pacjentów z objawową ostrą ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 419**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 413**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ZŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego 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, a następnie VKA
* p<0,0026 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

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

Populacja badana	**8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 150**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 131**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego 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, a następnie VKA
* p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 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 p=0,0244).

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 9) rywaroksaban był lepszy w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do 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 skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Extension

Populacja badana	**1 197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**	
Dawkowanie i czas 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 ZŻG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4	0

	(0,7%)	(0,0%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę
***** p<0,0001 (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (Tabela 10) zarówno rywaroksaban 20 mg i rywaroksaban 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 10: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	**3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107**	**Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1 127**	**ASA 100 mg raz na dobę N=1 131**
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	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) rywaroksabanu 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) rywaroksabanu 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 badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5 142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa

rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym 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% przedział ufności [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 porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjentolat 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 pacjentolat 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 zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Łącznie 727 dzieci z potwierdzoną ostrą ŻChZZ, z których 528 otrzymywało rywaroksaban, zostało przebadanych w 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat skutkowało ekspozycją na rywaroksaban podobną do obserwowanej u dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę, co potwierdzono w badaniu III fazy (patrz punkt 5.2).

Badanie III fazy EINSTEIN Junior było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, z udziałem 500 dzieci (w wieku od urodzenia do < 18 lat) z potwierdzoną ostrą ŻChZZ. Było 276 dzieci w wieku od 12 do < 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat i 54 dzieci w wieku < 2 lat.

Wskaźnikowa ŻChZZ została sklasyfikowana jako ŻChZZ związana z centralnym cewnikiem żylnym (CVC-VTE; 90/335 pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban, 37/165 pacjentów w grupie porównawczej), zakrzepica żył mózgowych i zatok (ang. *cerebral vein and sinus thrombosis*, CVST; 74/335 pacjentów w rywaroksabanem, 43/165 pacjentów w grupie porównawczej) i wszystkich pozostałych, w tym ZŻG i ZP (ŻChZZ niezwiązana z CVC; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 84/165 pacjentów w grupie porównawczej). Najczęstszym objawem zakrzepicy wskaźnikowej u dzieci w wieku od 12 do < 18 lat była ŻChZZ inna niż CVC u 211 (76,4%); u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat i od 2 do < 6 lat CVST odpowiednio u 48 (47,5%) i 35 (50,7%); au dzieci w wieku < 2 lat CVC-VTE wystąpiło u 37 (68,5%). W grupie otrzymującej rywaroksaban nie było dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie OUN (13 pacjentów w grupie rywaroksabanu i 9 pacjentów w grupie porównawczej).

U 438 (87,6%) dzieci została wywołana przez utrzymujące się, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przejściowe czynniki ryzyka.

Pacjenci otrzymywali wstępne leczenie terapeutycznymi dawkami UFH (ang. *unfractionated heparyn*), LMWH (ang. *low molecular weight heparin*) lub fondaparynuksu przez co najmniej 5 dni i zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grup otrzymujących dawki rywaroksabanu dostosowane do masy ciała lub do grupy porównawczej (heparyny, VKA) przez główny okres leczenia w badaniu 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci < 2 lat z CVC-ŻChZZ). Pod koniec głównego

okresu leczenia w badaniu obrazowym badaniem diagnostycznym, które uzyskano na początku badania, powtórzono, jeśli było to klinicznie wykonalne. Podawanie badanego leku można było przerwać w tym momencie lub, według uznania badacza, kontynuować w sumie do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku < 2 lat z CVC-ŻChZZ do 3 miesięcy).

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była objawowa nawracająca ŻChZZ. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było połączenie poważnego krwawienia i istotnego klinicznie innego niż poważne krwawienie (CRNMB). Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały ocenione centralnie przez niezależną komisję zaślepioną w celu przydziału leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w Tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawracające ŻChZZ wystąpiły w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, aw grupie porównawczej u 5 ze 165 pacjentów. Połączenie dużego krwawienia i CRNMB (ang. *clinically relevant non-major bleeding*), zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem iu 3 ze 162 pacjentów (1,9%) leczonych lekiem porównawczym. Korzyść kliniczna netto (objawowa nawracająca ŻChZZ oraz poważne krwawienia) została zgłoszona w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów oraz w grupie porównawczej u 7 ze 165 pacjentów. Normalizacja obciążenia skrzepliną w powtórnym obrazowaniu wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem iu 43 ze 165 pacjentów w grupie porównawczej. Wyniki te były na ogół podobne w różnych grupach wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z jakimkolwiek krwawieniem związanym z leczeniem i 45 (27,8%) dzieci w grupie porównawczej.

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 powtórnym 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 powtórnym badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% - 17,4%)
Normalizacja w powtórnym 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

Skuteczność i profil bezpieczeństwa rywaroksabanu były w dużej mierze podobne w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ZŻG/ZP, jednak odsetek pacjentów z jakimkolwiek krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieżyz ŻChZZ w porównaniu z populacją dorosłych z ZŻG/ZP.
Więcej informacji dotyczących podawania produktu leczniczego Rivaroxaban Medreg 15 mg dzieciom i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym 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 β2 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 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) < 50 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Poniższe informacje oparte są na danych uzyskanych u osób dorosłych.
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie od 2 do 4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie rywaroksabanu po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla tabletek 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od tego, czy pacjent jest na czczo lub po posiłku. Przyjmowanie z pokarmem nie wpływa na AUC ani C_{max} rywaroksabanu w dawkach 2,5 mg i 10 mg.
Ze względu na zmniejszony stopień wchłaniania określono biodostępność tabletki 20 mg po podaniu doustnym na czczo na poziomie 66%. W przypadku przyjmowania tabletek 20 mg rywaroksabanu z posiłkiem obserwowano wzrost średniej wartości AUC o 39% w porównaniu z przyjmowaniem tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).
Farmakokinetyka rywaroksabanu jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę na czczo. Po posiłku rywaroksaban w tabletkach 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach rywaroksaban wykazuje ograniczone rozpuszczanie wchłaniania ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszoną szybkość wchłaniania wraz ze zwiększeniem dawki.
Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, a zmienność osobnicza (CV%) wynosi od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban. Dostępność biologiczna (AUC i C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież
Dzieci otrzymywały tabletki rywaroksabanu podczas lub bezpośrednio po karmieniu lub przyjmowaniu pokarmu oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne dawkowanie u dzieci. Podobnie jak u dorosłych, rywaroksaban jest łatwo wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletek u dzieci. Nie są dostępne żadne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym dzieciom, więc całkowita biodostępność rywaroksabanu u dzieci jest nieznana. Stwierdzono spadek względnej biodostępności dla rosnących dawek (w mg/kg masy ciała), co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet przyjmowanych razem z posiłkiem.
Rivaroxaban 15 mg tabletki należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie ma dostępnych danych na temat wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. V_{ss} oszacowane za pomocą modelowania populacyjnego PK u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po doustnym podaniu rywaroksabanu zależy od masy ciała i można je opisać za pomocą funkcji allometrycznej, ze średnią 113 L dla pacjenta 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, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.
Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych in vitro, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. *breast cancer resistance protein*).
Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 L/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. 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 wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane dotyczące metabolizmu specyficzne dla dzieci. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. CL oszacowany na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po doustnym podaniu rywaroksabanu zależy od masy ciała i można go opisać za pomocą funkcji allometrycznej, ze średnią 8 L/h dla pacjenta o masie ciała 82,8 kg. Średnie geometryczne wartości okresów półtrwania ($t_{1/2}$) oszacowane za pomocą modelowania farmakokinetyki populacyjnej zmniejszają się wraz z wiekiem i wahają się od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat do 1,9 i 1,6 h u dzieci w wieku odpowiednio 0,5-< 2 lat i mniej niż 0,5 roku.

Szczególne populacje

Płeć

U dorosłych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej i żeńskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono wyższe stężenia leku w osoczu w porównaniu z osobami młodszymi, a średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były około 1,5-krotnie wyższe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) całkowitego i nerkowego klirensu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice w masie ciała

U dorosłych, dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. U dzieci rywaroksaban dawkuje się na podstawie masy ciała. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedowagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi

U dorosłych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.
Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w ekspozycji na rywaroksaban wśród japońskich, chińskich lub azjatyckich dzieci poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnymi zaburzeniami jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Brak danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. 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) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.
Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min (patrz punkt 4.4).
Brak danych klinicznych dotyczących dzieci w wieku 1 roku lub starszych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 mL/min/1,73 m^2).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów
U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich w dawce 20 mg raz na dobę średnia geometryczna stężenia (90% przedział ufności) 2-4 godziny i około 24 godzin po podaniu dawki (z grubsza reprezentująca maksymalne i minimalne stężenie w okresie pomiędzy dawkami) wynosiła 215 (22-535) i 32 (6-239) mcg/L odpowiednio.

U dzieci i młodzieży z ostrą ŻChZZ otrzymujących rywaroksaban dostosowany do masy ciała, co prowadziło do narażenia podobnego do narażenia występującego u dorosłych pacjentów z ZŻG otrzymujących dawkę 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężeń (przedział 90%) w odstępach czasowych pobierania próbek w przybliżeniu przedstawiające maksymalne i minimalne stężenia w okresie między dawkami podsumowano 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								
o.d.	**N**	**12 –< 18 lat**	**N**	**6 -< 12 lat**				
Po 2,5-4 h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Po 20-24 h	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**		
Po 2,5-4 h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
Po 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 -< 6 lat**	**N**	**Urodzenie - < 2 lat**	**N**	**0,5 -< 2 lat**	**N**	**Urodzenie - < 0,5 lat**
Po 0,5-3 h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)

Po 7-8 h	3	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)

o.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. trzy razy na dobę, n.c. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantification,* LLOQ) zostały zastąpione przez 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna
Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 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 tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, wyjściowy PT wynosił 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 tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności we wskazaniu zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

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.
Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.
U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione/przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

Rywaroksaban badano u młodych szczurów przez okres leczenia trwający do 3 miesięcy, począwszy od 4. dnia po urodzeniu, wykazując niezwiązany z dawką wzrost krwawienia okołoporodowego. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na działanie toksyczne na narządy docelowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Hypromeloza (typ 2910)
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:
Opadry Orange 04F530006:
Hypromeloza (typ 2910)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Żółcień pomarańczowa FCF, lak aluminiowy (E 110)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 14, 28, 30, 42, 98 lub 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie 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.

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 do żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Po podaniu rozgniecionej tabletki rywaroksabanu 15 mg lub 20 mg po podaniu dawki należy natychmiast zastosować żywienie dojelitowe.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego w celu przygotowania odpowiedniej postaci farmaceutycznej dla dzieci należy użyć alternatywnego produktu zawierającego rywaroksaban.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28017

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-09-22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-12-15