CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Teva GmbH, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 184,7 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Żółte, tabletki powlekane, okrągłe około 8mm, z wytłoczeniem „T" na jednej stronie tabletki oraz „2R" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

OZW
Pacjenci przyjmujący produkt Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA lub dawkę dobową 75 - 100 mg ASA oprócz dawki dobowej
75 mg klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny.

Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza

12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie produktem Rivaroxaban Teva GmbH należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji); najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

CAD/PAD

Pacjenci przyjmujący produkt Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować

dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.

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

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

OZW, CAD/PAD

Jednoczesne podawanie z terapią przeciwpłytkową

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej, należy przeanalizować, czy stosowanie Rivaroxaban Teva GmbH 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwpłytkowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową badano u pacjentów

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

Pominięcie dawki

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Rivaroxaban Teva GmbH

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

Zmiana leczenia z produktu Rivaroxaban Teva GmbH na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Rivaroxaban Teva GmbH na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Rivaroxaban Teva GmbH może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Rivaroxaban Teva GmbH 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 Rivaroxaban Teva GmbH, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Rivaroxaban Teva GmbH. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Teva GmbH 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 Rivaroxaban Teva GmbH
U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Rivaroxaban Teva GmbH 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 Rivaroxaban Teva GmbH na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Rivaroxaban Teva GmbH.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując Rivaroxaban Teva GmbH w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Rivaroxaban Teva GmbH
u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).
U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50 - 80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie Rivaroxaban Teva GmbH 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 punkty 4.4 oraz 5.2).
Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek rywaroksabanu 2,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Rivaroxaban Teva GmbH, tabletki, 2,5 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania
Produkt Rivaroxaban Teva GmbH przyjmuje się doustne.
Tabletki można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.5 i 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Rivaroxaban Teva GmbH można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkt 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, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub 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).

Jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwpłytkową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca (patrz punkt 4.4).

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci 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

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwpłytkowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz klopidogrel/tykopidyna.
U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z ASA.
U pacjentów po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwpłytkową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem klopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej z klopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (patrz punkt 5.1).

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

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

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

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem oprócz pojedynczej lub

podwójnej terapii przeciwpłytkowej 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.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Rivaroxaban Teva GmbH w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów 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, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Rivaroxaban Teva GmbH u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Rivaroxaban Teva GmbH u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt Rivaroxaban Teva GmbH należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania Rivaroxaban Teva GmbH 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 do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) 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 i 5.1).
Pacjenci leczeni produktem Rivaroxaban Teva GmbH i substancjami przeciwpłytkowymi powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Inne czynniki ryzyka krwotoku
Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi

- niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie

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

Pacjenci z chorobą nowotworową
Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek
Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowaniai skuteczności rywaroksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że rywaroksaban zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Rivaroxaban Teva GmbH nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

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

Pacjenci z CAD/PAD
Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebytym w ciągu ostatniego miesiąca udarze niedokrwiennym, niezatokowym (patrz punkt 4.3).
Nie badano pacjentów po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD

z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u tych pacjentów należy unikać leczenia produktem rywaroksabanu 2,5 mg.

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. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem 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 dawki rywaroksabanu 2,5 mg i substancji przeciwpłytkowych w takich sytuacjach. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi, zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę.
Aby zredukować 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 (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Teva GmbH, 2,5 mg co najmniej
12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodniez informacjami o produkcie podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu Rivaroxaban Teva GmbH 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 punkty 5.1 i 5.2).

Reakcje skórne
Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakichkolwiek inny objawów nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Rivaroxaban Teva GmbH zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „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 2 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 Rivaroxaban Teva GmbH 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 HIV-proteazy. 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 glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 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 3 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. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami 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 podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny 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 do 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 do 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 czasie okresu 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 około 50% zmniejszenia 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.
Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu 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 Rivaroxaban Teva GmbH 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 rywaroksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie Rivaroxaban Teva GmbH 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

Rivaroxaban Teva GmbH 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***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce 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 zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u	12 miesięcy

przeciwzakrzepowego		dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	
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 (Tabela 2) (patrz również punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). 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 aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZ 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 zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Często	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A] trombocytopenia			
Często	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
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 aminotransferaz	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, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	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]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				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 po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat.
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej).
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III.. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub 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 inne produkty 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 rywaroksabanu 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.

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

4.9 Przedawkowanie

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

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny(np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub 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 odwracającego, 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 pacjentów 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 pacjentów przyjmujących 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 Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.
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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

OZW
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w profilaktyce zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u pacjentów z przebytym niedawno OZW (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem

odcinka ST [STEMI], zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub niestabilna dławica piersiowa). W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: rywaroksaban2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę podawane równocześnie z samym ASA lub ASA oraz tienopirydyną (klopidogrel lub tyklopidyna). Pacjenci z OZW w wieku poniżej 55 lat musieli chorować na cukrzycę lub być po przebytym zawale mięśnia sercowego. Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 13 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił prawie 3 lata. 93,2% pacjentów otrzymywało ASA jednocześnie z leczeniem tienopirydyną, a 6,8% tylko ASA. Spośród pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwpłytkową 98,8% otrzymywało klopidogrel, 0,9% otrzymywało tyklopidynę, a 0,3% otrzymywało prasugrel. Pacjenci otrzymali pierwszą dawkę rywaroksabanu co najmniej 24 godziny i maksymalnie 7 dni (średnia 4,7 dni) po przyjęciu do szpitala, ale jak najszybciej po stabilizacji OZW, włącznie z zabiegami rewaskularyzacji, oraz gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

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

W porównaniu z placebo rywaroksaban istotnie zmniejszył pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Korzyści w redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego były powodowane zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Korzyści wystąpiły już we wczesnej fazie leczenia i utrzymywały się do jego zakończenia (patrz tabela 4 i wykres 1). Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) był istotnie zmniejszony. Dodatkowa retrospektywna analiza wykazała nominalnie istotne zmniejszenie wskaźników częstości występowania zakrzepicy w stencie w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Wskaźniki częstości występowania dla głównego kryterium bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, ang. *non-CABG TIMI major bleeding events*) były wyższe u pacjentów leczonych rywaroksabanem niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 6). Jednak wskaźniki częstości występowania były zrównoważone między rywaroksabanem i placebo dla takich składowych jak śmiertelne krwawienia, niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi i zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia.

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

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

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

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym** [a)]	
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5 114** **n (%)** **Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p** [b)]	Placebo N=5 113 n (%)

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Zgon z wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Zgon z wszystkich przyczyn	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Zawał mięśnia sercowego	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Udar mózgu	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Zakrzepica w stencie	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

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

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

* statystycznie lepszy

** nominalnie istotne

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

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym po PCI [a)]**	
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=3114 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p [b)]**	**Placebo N=3096 n (%)**
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Zgon z wszystkich przyczyn	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Udar mózgu	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Zakrzepica w stencie	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

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

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

** Nominalnie istotne

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

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym [a)]**	
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N = 5115 n (%) Współczynnik ryzyka (95%**	**Placebo N = 5125 n (%)**

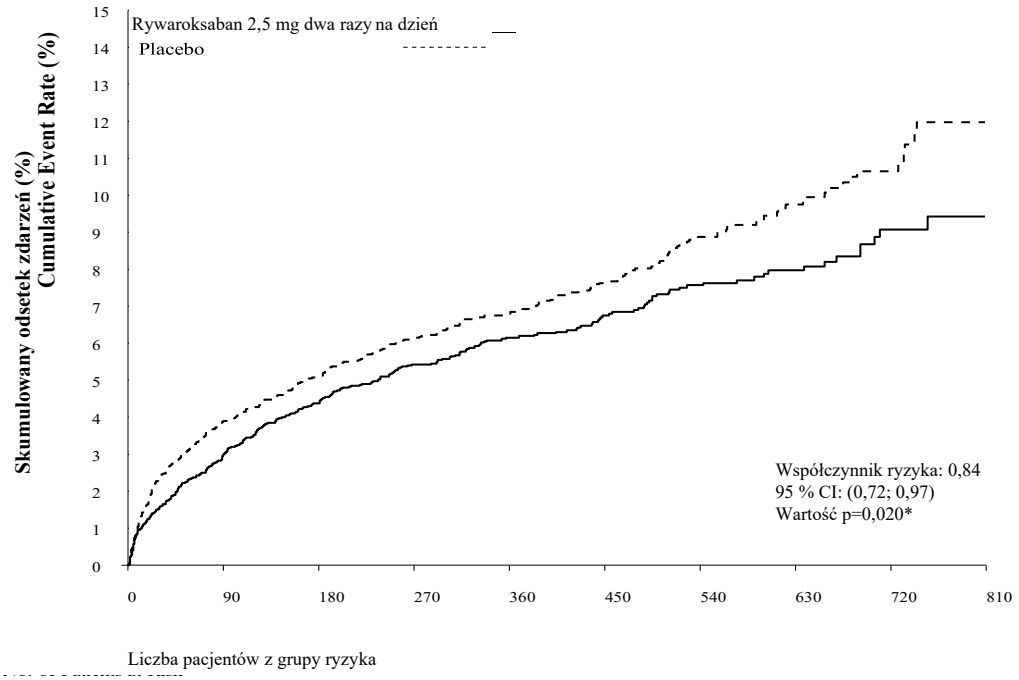
	CI) wartość p [b)]	
Poważne krwawienie *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = <0,001*	19 (0,4%)
Śmiertelne krwawienie	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Objawowy krwotok śródczaszkowy	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzja 4 lub więcej jednostek krwi przez okres 48 godzin	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa stosowania, poddawana leczeniu

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

* statystycznie istotny

Wykres 1: Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu)



Liczba pacjentów z grupy ryzyka

Dni względne od randomizacji

Rywaroksaban	*5114*	*4431*	*3943*	*3199*	*2609*	*2005*	*1425*	*878*	*415*	*89*
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

W badaniu fazy III COMPASS (27 395 pacjentów, 78,0% mężczyzn, 22,0% kobiet) wykazano

skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w profilaktyce punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu u pacjentów z CAD lub objawową PAD obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Pacjenci byli objęci kontrolą przez okres czasu, którego mediana wynosiła 23 miesiące, i maksymalnie przez 3,9 lat.

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

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

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

Kryteria wykluczenia obejmowały potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej lub terapii przeciwpłytkowej innej niż ASA, lub stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego oraz pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub niewydolnością serca z frakcją wyrzutową < 30% lub klasą czynnościową III lub IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) lub jakimkolwiek udarem niedokrwiennym, niezatokowym w ciągu ostatniego miesiąca, lub z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie.

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

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

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

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

dobę

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	**Pacjenci z CAD/PAD [a)]**					
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152**		**ASA 100 mg raz na dobę N=9126**			
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	**KM %**	**Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**Wartość p [b)]**
Udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
Udaru mózgu	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
Zawał mięśnia sercowego	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ostre niedokrwienie kończyny dolnej	22 (0, 2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

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

* Zmniejszenie w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze. CI: przedział ufności; KM %: estymator Kaplana-Meiera łącznego ryzyka częstości występowania obliczanego po 900 dniach

Tabela 8: Wyniki bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	**Pacjenci z CAD/PAD [a)]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 100 mg raz na dobę, N=9152 n (łączne ryzyko %)**	**ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łączne ryzyko %)**	**Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p [b)]**
Poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Śmiertelne krwawienie	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164

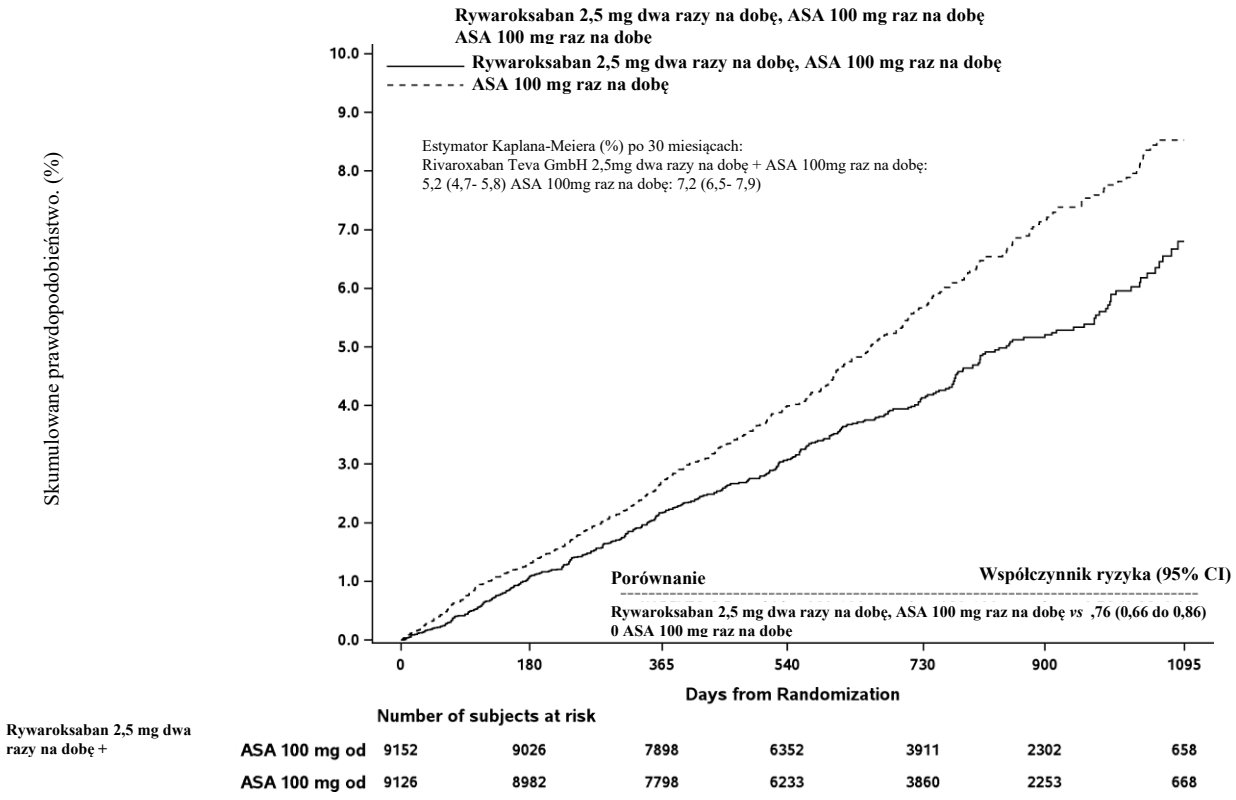
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie (nieprowadzące do zgonu)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Krwawienie w polu operacyjnym wymagające ponownego zabiegu chirurgicznego (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Krwawienie prowadzące do hospitalizacji (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie, niewymagające ponownego zabiegu chirurgicznego)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Z pozostaniem na noc	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Bez pozostania na noc	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Poważne krwawienie śródczaszkowe	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

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

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

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



CI: przedział ufności

Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD. W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy III **VOYAGER PAD** 6564 pacjentów po niedawno przebytym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe: rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę lub ASA 100 mg raz na dobę. Pacjentom wolno było dodatkowo otrzymywać standardową dawkę klopidogrelu raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu plus ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego, udarowi niedokrwiennemu, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostremu niedokrwieniu kończyn lub dużej amputacji z przyczyn naczyniowych u pacjentów po niedawno przebytym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej PAD. Włączono pacjentów w wieku ≥ 50 lat z udokumentowaną umiarkowaną do ciężkiej objawową miażdżycową PAD kończyny dolnej, za pomocą wszystkich następujących kryteriów: klinicznych (tj. ograniczenia czynnościowe), anatomicznych (tj. wynik badania obrazowego potwierdzający PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej) i hemodynamicznych (wskaźnik kostka-ramię [ang. *ankle-brachial-index*, ABI] ≤0,80 lub wskaźnik paluch-ramię [ang. *toe-brachial-index*, TBI] ≤ 0,60 w przypadku pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn lub ABI ≤ 0,85 lub TBI ≤ 0,65 w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn). Pacjenci, u których konieczne było stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej przez > 6 miesięcy lub jakiejkolwiek dodatkowej terapii przeciwpłytkowej innej niż ASA i klopidogrel, lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, oraz pacjenci z krwotokiem śródczaszkowym, udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie, lub pacjenci z eGFR < 15 ml/min zostali wykluczeni. Średnia czasu trwania obserwacji wynosiła 24 miesiące, a maksymalny czas trwania obserwacji wynosił 4,1 roku. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat, a 17% populacji pacjentów była w wieku >75 lat. Mediana czasu od wskaźnikowego zabiegu rewaskularyzacji do rozpoczęcia leczenia wynosiła 5 dni w populacji ogólnej (6 dni po rewaskularyzacji chirurgicznej i 4 dni po rewaskularyzacji śródnaczyniowej, w tym zabiegach hybrydowych). Ogółem 53,0% pacjentów otrzymało krótkotrwałą terapię podstawową klopidogrelem, przy czym mediana czasu trwania wynosiła 31 dni. Zgodnie z protokołem badania leczenie można było rozpocząć możliwie jak najszybciej, ale nie później niż 10 dni od udanego zabiegu rewaskularyzacji i po osiągnięciu hemostazy.

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

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności badano w z góry zdefiniowanej kolejności hierarchicznej (patrz tabela 9).

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III VOYAGER PAD

Populacja badana		**Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD** a)	
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3286 n (łączne ryzyko %)**c)	**ASA 100 mg raz na dobę N=3278 n (łączne ryzyko %)c)**	**Współczynnik ryzyka (95% CI)** d)
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skutecznościb)	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96) p=0,0043** e)*

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

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

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

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

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

e) Jednostronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu z leczeniem jako czynnikiem.

f) ostre niedokrwienie kończyny jest definiowane jako nagłe istotne zmniejszenie perfuzji krwi w kończynie, z nowym deficytem tętna lub wymagające interwencji leczniczej (np. leczenie trombolityczne lub trombektomia, lub pilna rewaskularyzacja) i prowadzące do hospitalizacji

* Zmniejszenie w punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

CI: przedział ufności

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

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

	N=3256 **n (łączne ryzyko %)**[b)]		
Poważne krwawienie *TIMI* (związane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego / niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p=0,0695
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Krwawienie śródczaszkowe	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Jawne krwawienie związane ze spadkiem Hb ≥5 g/dl / Hct ≥15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p=0,0068
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie, nieprowadzące do zgonu	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Istotne klinicznie inne niż poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) Populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania (wszyscy uczestnicy, których poddano randomizacji i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
b) n = liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia, N = liczba uczestników obciążonych ryzykiem, % = 100 * n/N, n/100 pacjentolat = stosunek liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia incydentalne / łączny czas obciążenia ryzykiem
c) Współczynnik ryzyka (95% CI) określano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu, z leczeniem jako jedyną współzmienną.
d) Dwustronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu, z leczeniem jako czynnikiem.

CAD i niewydolność serca

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

przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę a grupą otrzymującą placebo, gdzie HR=0,94 (95% CI 0,84-1,05), p=0,270. W przypadku zgonów z dowolnej przyczyny nie stwierdzono różnicy pomiędzy rywaroksabanem a placebo pod względem liczby zdarzeń (odsetek zdarzeń na
100 pacjentolat; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98, 95% CI: od 0,87 do 1,10; p=0,743). W przypadku zawału mięśnia sercowego odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat (rywaroksaban vs. placebo) wynosił 2,08 vs. 2,52 (HR: 0,83, 95% CI: od 0,63 do 1,08; p=0,165), a w przypadku udaru mózgu odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat wynosił 1,08 vs. 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: od 0,47 do 0,95; p=0,023). Główny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa (tj. złożony punkt końcowy obejmujący krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do krytycznego dla życia narządu związane z ryzykiem trwałej niepełnosprawności) wystąpił odpowiednio u 18 (0,7%) pacjentów w grupie leczonej rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie oraz u 23 (0,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR=0,80; 95% CI: 0,43-1,49; p=0,484). Odnotowano istotny statycznie wzrost przypadków poważnego krwawienia wg ISTH w grupie stosującej rywaroksaban w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat: 2,04 vs. 1,21, HR: 1,68; 95% CI: od 1,18 do 2,39; p=0,003). U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca efekty leczenia w podgrupie badania COMPASS były podobne do wyników obserwowanych dla całej badanej populacji (patrz punkt dotyczący CAD/PAD).

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla 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). Badanie 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.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu referencyjnego zawierającego rywaroksaban we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w profilaktyce powikłań zakrzepowo- zatorowych (patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}. Tabletki rywaroksabanu 2,5 mg i 10 mg można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.
Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania

dawki. Jest to bardziej wyraźne na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą 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 and Cmax) 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 profilfarmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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.

Metabolizm i eliminacja
Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, 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. Bcrp - 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 do13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne populacje

Płeć
Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono większe 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 większe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) całkowitego i nerkowego klirensu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice w masie ciała
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.

Różnice między grupami etnicznymi
Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic, w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem 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 umiarkowanym zaburzeniem 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 umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem 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).

Zaburzenie czynności nerek
Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem 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 Rivaroxaban Teva GmbH 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).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów
U pacjentów przyjmujących rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów z OZW średnia geometryczna stężenia (90% przedział ufności) w 2 do 4 godzin oraz około 12 godzin po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła odpowiednio 47 (13 - 123) i 9,2 (4,4 - 18) µg/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, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s / (100 µg/l). Wyniki

analiz PK/PD z badań II. i III. fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dla dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniach OZW i CAD/PAD.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksyczności u nieletnich 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 lub 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Sodu laurylosiarczan
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 85F22055 Yellow
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

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 środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełkach zawierające: 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 oraz 196x1 tabletek

Butelki HDPE z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci zawierające 100 tabletek

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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Żywienie dojelitowe nie jest wymagane bezpośrednio po podaniu tabletek 2,5mg.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva GmbH, Graf-Arco-Str.3, 89079 Ulm, Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26508

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-07-09
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2026-03-20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Październik 2026 r.