# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Runaplax + ASA, 2,5 mg + 50 mg, kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg rywaroksabanu i 50 mg kwasu acetylosalicylowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 351,05 mg laktozy, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Nieprzeźroczysta, biała, żelatynowa, kapsułka twarda, w rozmiarze „00” (23,5 ± 0,4 mm), zawierająca dwie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, w kolorze białym do białawego, gładkie po obu stronach oraz krystaliczny, biały proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Runaplax + ASA, w monoterapii lub w skojarzeniu z klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1).

Produkt leczniczy Runaplax + ASA jest wskazany w profilaktyce 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

- OZW

Pacjenci muszą przyjmować jedną kapsułkę produktu leczniczego Runaplax + ASA dwa razy na dobę, w monoterapii lub dodatkowo do dobowej dawki klopidogrelu (75 mg) lub standardowej dobowej dawki tyklopidyny.

Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie w przypadku każdego pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Przedłużenie leczenia powyżej 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 leczniczym Runaplax + ASA 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 muszą przyjmować jedną kapsułkę produktu leczniczego Runaplax + ASA dwa razy na dobę.

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 ocenić, czy stosowanie produktu leczniczego Runaplax + ASA powinno być kontynuowane, w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwpłytkowego.

*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 Runaplax + ASA*
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Runaplax + ASA, wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR - *International Normalized Ratio*) mogą być fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Runaplax + ASA. INR nie jest wskaźnikiem właściwym do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Runaplax + ASA i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

*Zmiana leczenia z Runaplax + ASA na antagonistów witaminy K (VKA)*
W trakcie zmiany leczenia z produktu leczniczego Runaplax + ASA na VKA istnieje możliwość niedostatecznej antykoagulacji. Ciągłość odpowiedniej antykoagulacji należy zapewnić podczas jakiejkolwiek zmiany na inny lek przeciwzakrzepowy. Należy pamiętać, że produkt leczniczy Runaplax + ASA może się przyczynić do zwiększonej wartości INR.

Pacjenci, u których zmienia się produkt leczniczy Runaplax + ASA na VKA, powinni jednocześnie otrzymywać VKA do czasu uzyskania INR ≥2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować VKA w standardowej dawce początkowej, a następne dawki VKA powinny zależeć od oznaczeń INR. W czasie, gdy pacjenci otrzymują zarówno produkt leczniczy Runaplax + ASA, jak i VKA, wartość INR należy oznaczyć po co najmniej 24 godzinach od poprzedniej dawki, ale przed podaniem następnej dawki rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym. Po odstawieniu produktu leczniczego Runaplax + ASA wiarygodne pomiary INR można wykonać po co najmniej 24 godzinach od podania ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

*Zmiana pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na Runaplax + ASA*
U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy przerwać jego stosowanie i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Runaplax + ASA od 0 do 2 godzin przed planowym następnym podaniem leku pozajelitowego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w momencie przerwania ciągłego podawania leku pozajelitowego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

*Zmiana leczenia z Runaplax + ASA na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe*
Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego należy podać w czasie, gdy powinna być podana następna dawka produktu leczniczego Runaplax + ASA.

Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu. Kwas acetylosalicylowy może dodatkowo zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek i ostrej niewydolności nerek. Stosowanie produktu Runaplax + ASA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 mL/minutę) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 mL/minutę) (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
Stosowanie produktu leczniczego Runaplax + ASA jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha. W przypadku stosowania Runaplax + ASA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wymagany jest uważny nadzór medyczny (patrz punkty 4.3 i 5.2).

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

*Masa ciała*
Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Płeć*
Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Runaplax + ASA u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Runaplax + ASA u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Runaplax + ASA jest przeznaczony do podawania doustnego.
Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkty 4.5 i 5.2).

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych kapsułek, kapsułki można otworzyć, a ich zawartość rozkruszyć i wymieszać z wodą bezpośrednio przed użyciem, a następnie podać doustnie.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, istotne klinicznie krwawienie.

Nieprawidłowości lub stany, które mogą stanowić znaczące ryzyko poważnego krwawienia. Mogą one obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z dużym ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio

zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, kręgosłupa lub oczu, niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

Skaza krwotoczna.

Napady astmy wywołane podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę).

Ciężka, niekontrolowana niewydolność serca.

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

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

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

Jednoczesne leczenie metotreksatem w dawce 15 mg tygodniowo lub większej (patrz punkt 4.5).

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwpłytkowymi, tj. wyłącznie z ASA lub z ASA oraz klopidogrelem/tykopidyną. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu badano w skojarzeniu z ASA. U pacjentów po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu badano w skojarzeniu z samą substancją o działaniu przeciwpłytkowym - ASA lub z ASA i 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 trakcie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny, zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.

Ścisły nadzór medyczny jest wymagany w szczególności w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na inne leki przeciwbólowe i (lub) przeciwzapalne i (lub) przeciwreumatyczne lub inne substancje o działaniu alergizującym (patrz punkt 4.3)
- inne alergie (np. reakcje skórne, swędzenie, pokrzywka)
- astma oskrzelowa, katar sienny, obrzęk błony śluzowej nosa (polipy nosa) lub przewlekłe

choroby układu oddechowego
- wrzody przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie
- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub zmniejszonym krążeniem sercowo-naczyniowym (np. choroba naczyń nerkowych, zastoinowa niewydolność serca, utrata objętości płynów, poważny zabieg chirurgiczny, posocznica lub poważne krwawienia): kwas acetylosalicylowy może dodatkowo zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek i ostrej niewydolności nerek.
- przed zabiegami chirurgicznymi (nawet drobnymi, takimi jak ekstrakcja zęba): skłonność do krwawień może być zwiększona
- pacjenci z ciężkim niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej: kwas acetylosalicylowy może wywoływać hemolizę lub niedokrwistość hemolityczną. Ryzyko hemolizy mogą zwiększać takie czynniki, jak duże dawki, gorączka lub ostre infekcje

W małych dawkach kwas acetylosalicylowy zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Może to wywołać atak dny moczanowej u pacjentów, którzy znajdują się w grupie ryzyka.

Ryzyko krwotoku
Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Runaplax + ASA nie występują objawy krwawienia. Zaleca się ostrożne stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwotoków. W razie wystąpienia ciężkiego krwotoku stosowanie produktu leczniczego Runaplax + ASA należy przerwać (patrz punkt 4.9).

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

Pacjenci z kilku wyszczególnionych niżej podgrup obarczeni są zwiększonym ryzykiem krwawienia. Dlatego należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu leczniczego Runaplax + ASA w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów ze znanym zwiększonym ryzykiem krwawienia w zakresie zapobiegania zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy powikłań związanych z krwawieniem i niedokrwistością (patrz punkt 4.8). W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Wprawdzie leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na produkt leczniczy, ale pomiar stężenia rywaroksabanu z zastosowaniem skalibrowanego ilościowego testu anty-Xa może być pomocny w wyjątkowych sytuacjach, gdy uzyskana wartość może ułatwić podejmowanie świadomych decyzji klinicznych, np. w przypadku przedawkowania i zabiegów ze wskazań pilnych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/minutę) stężenie rywaroksabanu w osoczu może być znacznie zwiększone (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Kwas acetylosalicylowy może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności nerek. Stosowanie produktu Runaplax + ASA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Produkt leczniczy Runaplax + ASA należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 49 mL/minutę) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Runaplax + ASA u pacjentów otrzymujących jednocześnie azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym (takie jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, więc mogą w znaczącym klinicznie stopniu zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu (średnio 2,6-krotnie), a to może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). U pacjentów z ryzykiem choroby wrzodowej przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Pacjenci leczeni produktem leczniczym Runaplax + ASA i lekami przeciwpłytkowymi powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia oraz powinni uzyskać poradę lekarską, jeśli przyjmują produkt leczniczy Runaplax + ASA i planują przyjmować NLPZ, takie jak ibuprofen lub naproksen.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych konieczna jest uważna kontrola medyczna.

Inne czynniki ryzyka krwotoku
Tak jak w przypadku innych leków przeciwpłytkowych, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Runaplax + ASA u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, np. z:
- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- innymi chorobami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą prowadzić do powikłań związanych z krwawieniem (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW oraz CAD/PAD:
- w wieku ≥75 lat, jeśli podawany jest w skojarzeniu klopidogrelem lub tyklopidyną. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia indywidualnie u każdego pacjenta.
- o mniejszej masie ciała (<60 kg), jeśli podawany jest w skojarzeniu z 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 produktu leczniczego Runaplax + ASA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek
Produktu leczniczego Runaplax + ASA nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (ang. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Runaplax + ASA u pacjentów z protezami zastawek serca, więc nie ma danych, które

wskazywałyby, że produkt leczniczy Runaplax + ASA zapewnia właściwą antykoagulację u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Runaplax + ASA.

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

Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

*Pacjenci z OZW*
Produkt leczniczy Runaplax + ASA jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów, którzy przeszli wcześniej udar lub przemijający napad niedokrwienny (patrz punkt 4.3). Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z OZW, którzy przeszli wcześniej udar lub przemijający napad niedokrwienny, 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 po 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 leczniczym Runaplax + ASA.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/nadoponowe
U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, u których stosuje się znieczulenie przewodowe (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe, istnieje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego z możliwością długotrwałego lub trwałego porażenia. Ryzyko jest większe, jeśli w okresie pooperacyjnym stosuje się stały cewnik zewnątrzoponowy lub produkty lecznicze wpływające na hemostazę, a także w przypadku wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Należy często kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W razie stwierdzenia zaburzeń neurologicznych, konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym, lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek możliwych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Runaplax + ASA i leków przeciwpłytkowych w takich przypadkach.
Może być konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Runaplax + ASA, ponieważ inhibitory agregacji płytek krwi zasadniczo zwiększają ryzyko krwawienia, a czas krwawienia może ulec wydłużeniu.
W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego), należy uwzględnić profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego albo nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych oraz interwencji chirurgicznej
Jeśli konieczny jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości

i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Runaplax + ASA co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe nie jest pożądane, należy odstawić produkt leczniczy Runaplax + ASA, ponieważ inhibitory agregacji płytek krwi mogą powodować wydłużenie czasu krwawienia i zwiększoną skłonność do krwawień.
Jeśli przełożenie zabiegu nie jest możliwe, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu leczniczego Runaplax + ASA należy wznowić możliwie szybko po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i w opinii lekarza ustalona jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na działania niepożądane NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza na krwawienie z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2). Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, należy regularnie oceniać stan pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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

Informacje o substancjach pomocniczych
Produkt leczniczy Runaplax + ASA zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z użyciem produktu leczniczego Runaplax + ASA. Produkt leczniczy Runaplax + ASA zawiera rywaroksaban i kwas acetylosalicylowy, w związku z czym wszelkie interakcje zidentyfikowane dla tych leków osobno mogą wystąpić z produktem leczniczym Runaplax + ASA.

Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P
Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu i ketokonazolu (400 mg raz na dobę) lub rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego ($C_{max}$) rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Runaplax + ASA u pacjentów, którzy otrzymują również azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym, 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 silnie hamujące tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu (albo CYP3A4, albo P-gp) będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uznana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, powodowała 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotne zwiększenie jego $C_{max}$. U większości pacjentów interakcja

z klarytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka. (Informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje aktywność CYP3A4 oraz glikoproteinę P, powodowała 1,3-krotne zwiększenie średniej wartości AUC i $C_{max}$ rywaroksabanu. U większości pacjentów interakcja z erytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka.
U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) powodowała 1,8-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie $C_{max}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna powodowała 2,0-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie $C_{max}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne do wpływu zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych klinicznych dotyczących dronedaronu, należy unikać jego jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Runaplax + ASA.

Leki przeciwzakrzepowe i trombolityczne
Runaplax + ASA może zwiększać ryzyko krwawienia, jeśli jest przyjmowany przed leczeniem trombolitycznym. Dlatego należy zwracać uwagę na oznaki krwawienia zewnętrznego lub wewnętrznego (np. siniaki) u pacjentów, którzy mają otrzymać leczenie trombolityczne.
Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w dawce pojedynczej) i rywaroksabanu (10 mg w dawce pojedynczej) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.
Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/ Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne
Należy zachować ostrożność, jeśli pacjenci przyjmują jednocześnie NLPZ i inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ te produkty lecznicze na ogół zwiększają ryzyko krwawienia, a czas krwawienia może ulec wydłużeniu (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, zawierające salicylany, zwiększają ryzyko owrzodzeń przewodu pokarmowego i krwawienia.
Jednoczesne stosowanie (tego samego dnia) niektórych NLPZ, takich jak ibuprofen i naproksen, może osłabiać nieodwracalne działanie przeciwpłytkowe kwasu acetylosalicylowego. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Podawanie niektórych NLPZ, takich jak ibuprofen lub naproksen, pacjentom ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym może ograniczać kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.4).
Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy jest podawany jednocześnie. W badaniu, w którym przyjmowano pojedynczą dawkę 400 mg ibuprofenu 8 godzin przed lub 30 minut po podaniu produktu zawierającego kwas acetylosalicylowy o szybkim uwalnianiu (81 mg), wpływ kwasu acetylosalicylowego na tworzenie tromboksanu lub agregację płytek krwi był zmniejszony. Jednak ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych oraz niejasności związane z ekstrapolacją danych *ex vivo* na sytuację kliniczną, nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu. Jest mało prawdopodobne, aby sporadyczne stosowanie ibuprofenu powodowało istotne interakcje kliniczne.

Inhibitory agregacji płytek krwi
Po jednoczesnym podaniu inhibitorów agregacji płytek krwi z kwasem acetylosalicylowym, np. tiklopidyny, klopidogrelu, obserwowano istotne klinicznie wydłużenie czasu krwawienia.
Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej rywaroksabanu (15 mg) z klopidogrelem (w dawce nasycającej 300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczące wydłużenie czasu krwawienia, które nie korelowało z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny lub aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Glikokortykosteroidy systemowe
Glikokortykosteroidy systemowe (z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona), stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, zwiększały ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego.

Alkohol
Alkohol podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym zwiększał ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Digoksyna i lit
Kwas acetylosalicylowy zaburza nerkowe wydalanie digoksyny i litu, co prowadzi do zwiększenia ich stężenia w osoczu. W przypadku rozpoczynania i zakończenia leczenia kwasem acetylosalicylowym zalecane jest monitorowanie stężenia digoksyny i litu w osoczu. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonylomocznika i insulina
Salicylany mogą nasilać hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki leku przeciwcukrzycowego, jeśli stosowane są duże dawki salicylanów. Zaleca się zwiększenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Metotreksat
Kwas acetylosalicylowy nasila toksyczność hematologiczną metotreksatu, ze względu na zmniejszenie klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu (w dawkach >15 mg/tydzień) z kwasem acetylosalicylowym jest przeciwwskazane.
W przypadku dawek <15 mg/tydzień należy co tydzień kontrolować morfologię krwi w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego. Nawet w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek, a także u pacjentów w podeszłym wieku, należy prowadzić wzmożony nadzór (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna, takrolimus
Jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może nasilać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy kontrolować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków i kwasu acetylosalicylowego.

Kwas walproinowy
Zaobserwowano, że kwas acetylosalicylowy zmniejsza stopień wiązania walproinianu z albuminami w surowicy, zwiększając w ten sposób jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym.

Fenytoina
Salicylany zmniejszają stopień wiązania fenytoiny z albuminami osocza. Może to prowadzić do zmniejszenia całkowitego stężenia fenytoiny w osoczu, ale zwiększenia frakcji wolnej fenytoiny. Stężenie wolnej fenytoiny, a tym samym efekt terapeutyczny, nie wydają się być znacząco zmienione.

Inhibitory anhydrazy węglanowej (acetazolamid)
Mogą powodować ciężką kwasicę i nasilone działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy.

SSRI/SNRI
Tak jak w przypadku innych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, istnieje możliwość zwiększonego ryzyka krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi.

Warfaryna
Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K, warfaryny (INR 2,0 do 3,0), na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 do 3,0), powodowała większe niż addytywne wydłużenie czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) (można zaobserwować pojedyncze wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w trakcie zmiany leczenia, jako badanie można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ warfaryna nie miała wpływu na to badanie. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wyniki wszystkich badań (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odpowiadały tylko działaniu rywaroksabanu.
Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego warfaryny w trakcie zmiany leczenia, można zastosować pomiar INR przy $C_{trough}$ rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), gdyż rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

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

Inne jednocześnie stosowane leczenie
Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie pobudza aktywności żadnego z głównych izoenzymów CYP, takich jak CYP3A4.
Nie obserwowano istotnej klinicznie interakcji z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Podczas jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego z antagonistami aldosteronu (spironolaktonem i kanrenoinianem), diuretykami pętlowymi (np. furosemidem), lekami przeciwnadciśnieniowymi (zwłaszcza inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi (np. probenecydem, benzbromaronem) obserwowano osłabienie działania.
W przypadku jednoczesnego stosowania, metamizol może zmniejszać działanie kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Dlatego metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Runaplax + ASA jako lek kardioprotekcyjny.

Wskaźniki laboratoryjne
Tak jak oczekiwano, mechanizm działania rywaroksabanu wpływa na parametry układu krzepnięcia (np. PT, APTT, HepTest), patrz punkt 5.1.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Runaplax + ASA u kobiet w ciąży.

Badania dotyczące rywaroksabanu, prowadzone na zwierzętach, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) rozwój

zarodka/płodu.
Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, deformacji serca i wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży.

Ze względu na możliwy szkodliwy wpływ na reprodukcję, ryzyko krwawienia wewnętrznego, udowodnione przenikanie przez łożysko, zwiększone ryzyko poronienia, deformacji serca i wytrzewienia wrodzonego produkt leczniczy Runaplax + ASA jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Runaplax + ASA.

Karmienie piersią
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Runaplax + ASA u kobiet karmiących piersią.

Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka.

Niewielkie ilości substancji czynnej, kwasu acetylosalicylowego, i jego metabolitów przenikają do mleka ludzkiego.

Dlatego produkt leczniczy Runaplax + ASA jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3 Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Runaplax + ASA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
Nie przeprowadzono szczególnych badań wpływu produktu leczniczego Runaplax + ASA na płodność u ludzi.

W badaniu płodności samców i samic szczura, którym podawano rywaroksaban, nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy leków (NLPZ), które mogą zaburzać płodność u kobiet. Ten efekt jest odwracalny po odstawieniu produktu leczniczego.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Rywaroksaban ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas leczenia rywaroksabanem zgłaszano takie działania niepożądane, jak omdlenie (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

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Runaplax + ASA w postaci twardych kapsułek o mocy 2,5 mg + 50 mg, jednak w farmakokinetyczno-farmakodynamicznym badaniu klinicznym wykazano biorównoważność produktu leczniczego Runaplax + ASA w postaci twardych kapsułek o mocy 2,5 mg + 50 mg z rywaroksabanem stosowanym w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (badanie kliniczne PAO-P8-022) (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Runaplax + ASA w postaci twardych kapsułek o mocy 2,5 mg + 50 mg, podczas badania klinicznego PAO-P8-022, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego, podawanych jako oddzielne produkty lecznicze.
W tym badaniu 67 zdrowych uczestników otrzymało produkt leczniczy Runaplax + ASA w postaci

twardych kapsułek o mocy 2,5 mg + 50 mg, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (7,3%) i zaparcia (4,4%).

*Rywaroksaban*
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trakcie trzynastu kluczowych badań III fazy.

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.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu wymieniono w Tabeli 1, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (wg MedDRA) i częstością.

Częstości zdefiniowano następująco:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

**Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu**

| Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | | |
| Niedokrwistość (ze zmianą odpowiednich wskaźników laboratoryjnych) | Trombocytoza (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) [a,b], małopłytkowość [a] | Krwotok (w tym krwawienie z nosa, dziąseł, skóry, układu moczowo-płciowego z możliwym wydłużeniem czasu krwawienia) | | Hemoliza [c] Niedokrwistość hemolityczna [c] |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | | |
| | Reakcja alergiczna [a], alergiczne zapalenie skóry [a], obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny | Nadwrażliwość (w tym reakcje nadwrażliwości ze strony skóry, układu oddechowego, pokarmowego, krwionośnego, szczególnie u osób z astmą oskrzelową) | Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny [a] | |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | | |
| Zawroty głowy [a], ból głowy [a] | Krwotok mózgowy i śródczaszkowy [a,c], Omdlenie [a] | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Zaburzenia oka** | | | | |
| Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy) | | | | |
| **Zaburzenia serca** | | | | |
| | Tachykardia [a] | | | |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | | |
| Niedociśnienie tętnicze [a], Krwiak [a] | | | | |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | | |
| Krwawienie z nosa [a], Krwioplucie [a] | | | Eozynofilowe zapalenie płuc [a] | |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | | |
| Krwawienie z dziąseł [a], krwotok z przewodu pokarmowego (w tym z odbytnicy) [a,c], ból żołądka i jelit oraz ból brzucha [a,c], niestrawność [a,c], nudności [a,c], zaparcie [a,b], biegunka [a,c], wymioty [a,b,c], zgaga | Suchość w jamie ustnej [a], choroba wrzodowa przewodu pokarmowego [c], krwotok z przewodu pokarmowego [c], niedokrwistość z niedoboru żelaza [c], zapalenie przewodu pokarmowego | | | |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz [a] | Zaburzenia czynności wątroby [a], zwiększenie stężenia bilirubiny [a], zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej [a,b], zwiększenie aktywności GGT [a,b] | Żółtaczka [a], zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej (z jednoczesnym zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności AlAT) [a], zastój żółci [a], zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątrobowych) [a] | | |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | | |
| Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego) [a], wysypka [a], wybroczyny [a], krwotok skórny i podskórny [a] | Pokrzywka [a] reakcje skórne (w tym bardzo rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego) [c] | | Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [a], zespół | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | DRESS [a] | |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | | |
| Ból kończyny [a,b] | Wylew krwi do stawu [a] | Krwotok do mięśni [a] | | Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych w następstwie krwawienia [a] |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | | |
| Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe [d])[a], zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) [a] | | | Ostra niewydolność nerek [c], zaburzenia funkcji nerek [c] | Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek w wyniku krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji [a], nefropatia związana z antykoagulantami [a] |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | | |
| Gorączka [a,b], obrzęki obwodowe [a], zmniejszenie siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie) [a] | Odczucie choroby (w tym złe samopoczucie) [a] | Obrzęk miejscowy [a] | | |
| **Badania diagnostyczne** | | | | |
| | Zwiększenie aktywności LDH [a,b], zwiększenie aktywności lipazy [a,b], zwiększenie aktywności amylazy [a,b] | | | |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | | |
| Krwotok po zabiegu (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany) [a], stłuczenie, wydzielina z rany [a,b] | | Tętniak rzekomy [a,e] | | |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | | |
| | | Hipoglikemia [c], ułamkowe wydalanie kwasu moczowego [c], dna moczanowa [c] | | |

[a] obserwowane w przypadku stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
[b] obserwowane w przypadku stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu

biodrowego lub kolanowego
[c] obserwowane w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego w monoterapii
[d] obserwowane w przypadku stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu ZŻG, ZP i zapobieganiu nawrotom, bardzo często u kobiet w wieku poniżej 55 lat
[e] obserwowano jako rzadkie działanie niepożądane w przypadku stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u pacjentów po ACS (po przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Po zastosowaniu rywaroksabanu zgłaszano wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek w wyniku hipoperfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Rzadko lub bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego krwawienia, związanego ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, takie jak krwotok mózgowy, zwłaszcza u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i (lub) jednocześnie stosujących leki przeciwzakrzepowe, które w pojedynczych przypadkach mogą zagrażać życiu.
U pacjentów z ciężkim niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym, zgłaszano przypadki hemolizy i niedokrwistości hemolitycznej.

Krwawienia, takie jak krwawienia z nosa, dziąseł, skóry lub układu moczowo-płciowego, z możliwym wydłużeniem czasu krwawienia (patrz punkt 4.4). Efekt ten może utrzymywać się przez 4 do 8 dni po podaniu kwasu acetylosalicylowego.

W przypadku wcześniejszego uszkodzenia błony śluzowej jelita, w świetle jelita może dojść do powstania wielu błon, co może skutkować wystąpieniem zwężenia po podaniu kwasu acetylosalicylowego. W przypadku pojawienia się czarnych stolców lub krwawych wymiotów (objawy ciężkiego krwawienia z żołądka) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

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

*Rywaroksaban*

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").
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego andeksanet alfa). W razie przedawkowania rywaroksabanu można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego w celu zmniejszenia jego wchłaniania.

Postępowanie w przypadku krwawienia
Jeśli u pacjenta otrzymującego rywaroksaban wystąpią powikłania krwotoczne, należy zależnie od sytuacji klinicznej opóźnić podanie kolejnej dawki lub przerwać leczenie. Przybliżony okres półtrwania rywaroksabanu wynosi od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, uzupełnianie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, podanie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.
Jeśli zastosowanie tych środków nie prowadzi do powstrzymania krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, albo specyficznego środka prokoagulacyjnego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r FVIIa). Jednak dostępne obecnie doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone, a zalecenia oparte są na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od uzyskanego stopnia zmniejszenia krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku poważnych krwawień należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą w dziedzinie krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

*Kwas acetylosalicylowy*

Rozróżnia się przewlekłe przedawkowanie kwasu acetylosalicylowego, objawiające się głównie zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak senność, zawroty głowy, splątanie lub nudności („salicylizm"), oraz ostre zatrucie.

Ostre zatrucie kwasem acetylosalicylowym charakteryzuje się przede wszystkim poważnym zaburzeniem równowagi kwasowo-zasadowej. Nawet w zakresie dawek terapeutycznych dochodzi do zasadowicy oddechowej spowodowanej przyspieszeniem oddechu. Jest to kompensowane przez zwiększone wydalanie wodorowęglanu przez nerki, co umożliwia utrzymanie prawidłowego pH krwi. W przypadku dawek toksycznych taka kompensacja nie jest wystarczająca, a wartości pH i stężenie wodorowęglanu we krwi zmniejszają się. Niekiedy stężenie PCO2 w osoczu może być prawidłowe. Obraz ten przypomina kwasicę metaboliczną. Faktycznie będzie to jednak połączenie kwasicy oddechowej i metabolicznej. Jest to spowodowane: utrudnionym oddychaniem spowodowanym toksycznymi dawkami, nagromadzeniem kwasów, częściowo zmniejszonym wydalaniem przez nerki (kwas siarkowy i fosforowy, a także kwas salicylowy, mlekowy, octowy i inne) z powodu zaburzeń metabolizmu węglowodanów. Prowadzi to do zaburzeń równowagi elektrolitowej. Następuje utrata dużych ilości potasu.

Objawy ostrego zatrucia
Objawy łagodniejszych postaci ostrego zatrucia (200–400 µg/mL): poza zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej (np. utratą potasu), hipoglikemią, wysypką skórną i krwawieniem z przewodu pokarmowego, odnotowano przypadki hiperwentylacji, dzwonienia w uszach, nudności, wymiotów, zaburzeń widzenia i słuchu, bólu głowy, zawrotów głowy i splątania.
W przypadku ciężkiego zatrucia (ponad 400 µg/mL) mogą wystąpić majaczenie, drżenie, duszności, pocenie się, niewystarczające spożycie płynów, hipertermia i śpiączka.
Jeśli zatrucie prowadzi do zgonu, przyczyną jest zazwyczaj niewydolność oddechowa.

Leczenie zatrucia
Możliwości leczenia zatrucia kwasem acetylosalicylowym zależą od ciężkości, zaawansowania i objawów klinicznych zatrucia. Są one zgodne ze standardowymi środkami mającymi na celu zmniejszenie wchłaniania substancji czynnej oraz kontrolowanie równowagi płynów i elektrolitów, a także zaburzeń regulacji temperatury i oddychania. Kluczowe znaczenie mają działania mające na celu przyspieszenie usuwania substancji i przywrócenie równowagi kwasowo-zasadowej oraz elektrolitowej do normy. Oprócz stosowania infuzji z roztworów wodorowęglanu sodu i chlorku potasu podaje się również leki moczopędne. Mocz powinien wykazywać odczyn zasadowy, aby zwiększyć poziom jonizacji salicylanów, a tym samym zmniejszyć szybkość redyfuzji w kanalikach nerkowych.
Szczególnie zalecana jest kontrola stężenia składników krwi (pH, PCO2, wodorowęglanu, potasu itp.). W ciężkich przypadkach może być konieczne zastosowanie hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, leki hamujące agregację płytek, z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AF51.

Produkt leczniczy Runaplax + ASA zawiera dwie substancje przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym na podłożu miażdżycowym.

Mechanizm działania

*Rywaroksaban*

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

*Kwas acetylosalicylowy*

Kwas acetylosalicylowy wykazuje nieodwracalne działanie przeciwpłytkowe. Działanie to następuje w wyniku acetylacji cyklooksygenazy. W ten sposób dochodzi do nieodwracalnego zahamowania tworzenia się tromboksanu A2 (prostaglandyny, która sprzyja agregacji płytek krwi i ma działanie zwężające naczynia krwionośne) w płytkach krwi. Jest to działanie trwałe, które zazwyczaj utrzymuje się przez cały 8-dniowy okres życia płytki krwi.
Paradoksalnie, kwas acetylosalicylowy hamuje również tworzenie prostacykliny (prostaglandyny o działaniu przeciwpłytkowym, ale rozszerzającym naczynia krwionośne) w komórkach śródbłonka ścian naczyń krwionośnych. Działanie to jest przemijające.
Po wyeliminowaniu kwasu acetylosalicylowego z krwi, prostacyklina jest ponownie wytwarzana przez jądrzaste komórki śródbłonka.
W związku z tym, przy niskich dawkach przyjmowanych raz dziennie (<100 mg/dobę), kwas acetylosalicylowy blokuje tromboksan A2 w płytkach krwi, nie wpływając znacząco na produkcję prostacykliny.

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi obserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Rywaroksaban wpływał w sposób zależny od dawki na czas protrombinowy (PT), a wartość PT oznaczana z zastosowaniem odczynnika Neoplastin ściśle korelowała ze stężeniem rywaroksabanu w osoczu (wartość r = 0,98). W przypadku zastosowania innych odczynników można uzyskać inne wyniki. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, gdyż współczynnik INR jest kalibrowany i zwalidowany tylko dla kumaryn i nie można go stosować w odniesieniu do innych antykoagulantów. W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie pojedynczych dawek (50 j.m./kg mc.) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) w ciągu 30 minut o około 1,0 sekundy, a 4-czynnikowy PCC skracał PT o około 3,5 sekundy. 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, ale nie zaleca się ich stosowania do oceny farmakodynamicznego działania rywaroksabanu. W codziennej praktyce klinicznej nie jest konieczne monitorowanie parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem. Jeśli jednak istnieją wskazania kliniczne, stężenie rywaroksabanu można zmierzyć stosując skalibrowany ilościowy test anty-Xa (patrz punkt 5.2)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Runaplax + ASA wykazano biorównoważność produktu leczniczego Runaplax + ASA z rywaroksabanem stosowanym w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (badanie kliniczne PAO-P8-022) (parametry farmakokinetyczne – patrz punkt 5.2). Wykazanie działania farmakodynamicznego produktu leczniczego Runaplax + ASA oparto na markerze zastępczym, a dokładniej na hamowaniu syntezy tromboksanu B2 (TxB2), który jest powszechnie uznawany za marker zastępczy agregacji płytek krwi, a także skuteczności we wtórnej profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Równoważność PD produktu leczniczego Runaplax + ASA ze stosowanymi w skojarzeniu rywaroksabanem i kwasem acetylosalicylowym w postaci tabletek, (badanie kliniczne PAO-P8-022)

Głównym celem tego badania, dotyczącym działania farmakodynamicznego (PD), było wykazanie równoważności po wielokrotnym podaniu doustnym produktu leczniczego Runaplax + ASA ze stosowanymi w skojarzeniu kwasem acetylosalicylowym i rywaroksabanem, w postaci osobnych tabletek, w oparciu o stężenia markera zastępczego tromboksanu B2 (TxB2). W badaniu tym 41 zdrowym uczestnikom podawano badany produkt (1 x Runaplax + ASA) dwa razy na dobę (w odstępie około 12 godzin) przez 8 kolejnych dni (łącznie 16 dawek). 42 zdrowym uczestnikom (w tym

10 otyłym) podawano produkt referencyjny 1 (1 × 2,5 mg rywaroksabanu w postaci tabletki powlekanej (Xarelto®)) dwa razy na dobę przez 8 kolejnych dni, rano i wieczorem (w odstępie około 12 godzin), łącznie 16 razy, oraz produkt referencyjny 2 (1 × 100 mg kwasu acetylosalicylowego w postaci tabletki (Aspirin®)) raz na dobę rano przez 8 kolejnych dni, łącznie 8 dawek. W przypadku porannych dawek leku, produkt referencyjny 1 i produkt referencyjny 2 podawano jednocześnie.

W celu wykazania równoważności działania terapeutycznego oszacowano następujące parametry PD po 8 kolejnych dniach podawania leku:

- stężenie TxB2 po 24 godzinach ($C_{24}$) (Tabela 2)
- pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu od punktu zerowego do 24 godzin ($AUC_{0-24}$) (Tabela 2)
- odpowiedź pacjentów na leczenie (badane lub referencyjne) (Tabela 3)

**Tabela 2 Porównanie wyników statystycznych dla TxB2 po 8 kolejnych dniach podawania (PAO P8-022)**

| **Parametr** | **Geometryczne średnie najmniejszych kwadratów[a]** | | **95% Przedział ufności(%)** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Leczenie-3** (leczenie badane) **N=38** | **Leczenie-4** (leczenie referencyjne) **N=40** | **Współczynnik (%)** | **Powyżej** | **Poniżej** |
| $C_{24}$ | 2,41 | 4,45 | 54,19 | 49,07 | 59,86 |
| $AUC_{0-24}$ | 25,54 | 41,48 | 61,56 | 55,00 | 68,91 |

[a] jednostki to: ng/mL dla $C_{24}$ i h/mL dla $AUC_{0-24}$

Oszacowanie granicy równoważności oparto na docelowym zakresie terapeutycznym dla markera zastępczego TxB2 (1 ng/mL do 10 ng/mL), co odpowiada hamowaniu TxB2 > 97%. Po 8 kolejnych dniach podawania górna granica 95% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI), obliczona na podstawie wykładnika parametrów $C_{24}$, przekształconych za pomocą funkcji ln w grupie badanej i grupie referencyjnej mieściła się w docelowym zakresie terapeutycznym (<10 ng/mL), wynosząc odpowiednio 2,59 ng/mL i 4,77 ng/mL (patrz tabela 2).

Po 8 kolejnych dniach podawania, stosunki leczenie badane/leczenie referencyjne (95% CI) wynoszą 54,19% (49,07–59,86%) dla $C_{24}$ oraz 61,56% (55,00–68,91%) dla $AUC_{24}$. Wyniki statystyczne wskazują, że stosunki leczenie badane/leczenie referencyjne dla geometrycznych średnich najmniejszych kwadratów oraz 95% przedziały ufności dla $C_{24}$ i $AUC_{0–24}$ mieściły się w granicach równoważności (patrz Tabela 2). W oparciu o porównywalne wyniki stężenia zastępczego markera TxB2, produkt badany uznaje się za terapeutycznie równoważny produktowi referencyjnemu podawanemu na czczo zdrowym osobom dorosłym oraz osobom z otyłością.

Oceniono również i sklasyfikowano odpowiedź uczestników na leczenie (badane lub referencyjne). Uczestników sklasyfikowano jako osoby reagujące na leczenie (hamowanie jako skuteczne leczenie: I24 >97%, osoby reagujące na leczenie z niepełnym hamowaniem: I24 ≥95% i ≤97%) lub osoby nie reagujące na leczenie (hamowanie jako niepowodzenie leczenia: I24 <95%) (Tabela 3).

W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie odpowiedzi pacjentów na kwas acetylosalicylowy po 8-dniowym doustnym podawaniu złożonego produktu leczniczego (badany produkt – podawany dwa razy dziennie) oraz skojarzonym podawaniu produktu Xarelto® (dwa razy na dobę) i produktu Aspirin® (100 mg raz na dobę) względem stopnia hamowania zastępczego markera TxB2.

**Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi uczestników badania w 8. dniu po podaniu wielokrotnej dawki– grupa badana pod kątem farmakodynamiki (PAO P8-022)**

| | **Leczenie** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Leczenie-3** (leczenie badane) **N=42** | | **Leczenie-4** Leczenie referencyjne) **N=42** | |
| **Odpowiedź** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| Pełna odpowiedź ($I_{24}$ > 97%) | 40 | 100,00 | 41 | 97,62 |
| Częściowa odpowiedź ($I_{24}$ ≥ 95% i ≤ 97%) | 0 | 0,00 | 1 | 2,38 |
| Brak odpowiedxi ($I_{24}$ < 95%) | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |

Po 8 dniach podawania leku u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiła odpowiedź na produkt badany (I24>97%), a u 41 z 42 pacjentów (97,62%) wystąpiła odpowiedź na produkt referencyjny (I24>97%), co wskazuje na równoważny stopień hamowania w przypadku preparatów badanego i referencyjnego (patrz Tabela 3).

Wykazano, że Runaplax + ASA wywiera podobne działanie terapeutyczne w zakresie zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym (w oparciu o marker zastępczy TxB2) w porównaniu ze standardowym leczeniem, tj. jednoczesnym podawaniem rywaroksabanu i ASA, mimo różnicy w dawkowaniu składnika ASA (dwa razy dziennie w porównaniu ze stosowaniem raz dziennie).

*Rywaroksaban*

*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: rywaroksaban 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę podawane równocześnie z samym ASA lub ASA oraz tienopirydyną (klopidogrel lub 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 rywaroksabanem – 2,5 mg dwa razy na dobę i 5 mg dwa razy na dobę – były skuteczne w dalszym zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle standardowego leczenia 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 w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę podawany jednocześnie z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną jest zalecany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

W porównaniu z placebo rywaroksaban istotnie zmniejszył pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Korzyści w redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego były powodowane zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Korzyści wystąpiły już we wczesnej fazie leczenia i utrzymywały się do jego zakończenia (patrz tabela 4 i wykres 1). Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) był istotnie zmniejszony. Dodatkowa retrospektywna analiza wykazała nominalnie istotne zmniejszenie wskaźników częstości występowania zakrzepicy w stencie w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Wskaźniki częstości występowania dla głównego kryterium bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia TIMI niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalnowieńcowego, ang. non-CABG TIMI major bleeding events) były wyższe u pacjentów leczonych rywaroksabanem niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 6). Jednak wskaźniki częstości występowania były zrównoważone między rywaroksabanem i placebo dla takich składowych jak śmiertelne krwawienia, niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi i zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia.
W tabeli 5 przedstawiono skuteczność kliniczną u pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Bezpieczeństwo w podgrupie pacjentów po PCI było porównywalne do ogólnego bezpieczeństwa stosowania.
Pacjenci z podwyższonymi biomarkerami (troponina lub CK-MB) bez wcześniejszego udaru/przemijającego napadu niedokrwiennego stanowili 80% badanej populacji. Uzyskane wyniki były zgodne z ogólnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

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

| **Badana populacja** | **Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym[a)]** | |
|---|---|---|
| Dawka terapeutyczna | Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5114<br>n (%)<br>Współczynnik ryzyka (95 % CI)<br>wartość p[b)] | Placebo N=5113<br>n (%) |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu | 313 (6,1%)<br>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%)<br>0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016* | 386 (7,5%) |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 94 (1,8%)<br>0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002** | 143 (2,8%) |
| Zgon z wszystkich przyczyn | 103 (2,0%)<br>0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0%) |
| Zawał mięśnia sercowego | 205 (4,0%)<br>0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5%) |
| Udar mózgu | 46 (0,9%)<br>1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8%) |
| Zakrzepica w stencie | 61 (1,2%)<br>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 dotyczące skuteczności z badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacjentów po PCI**

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

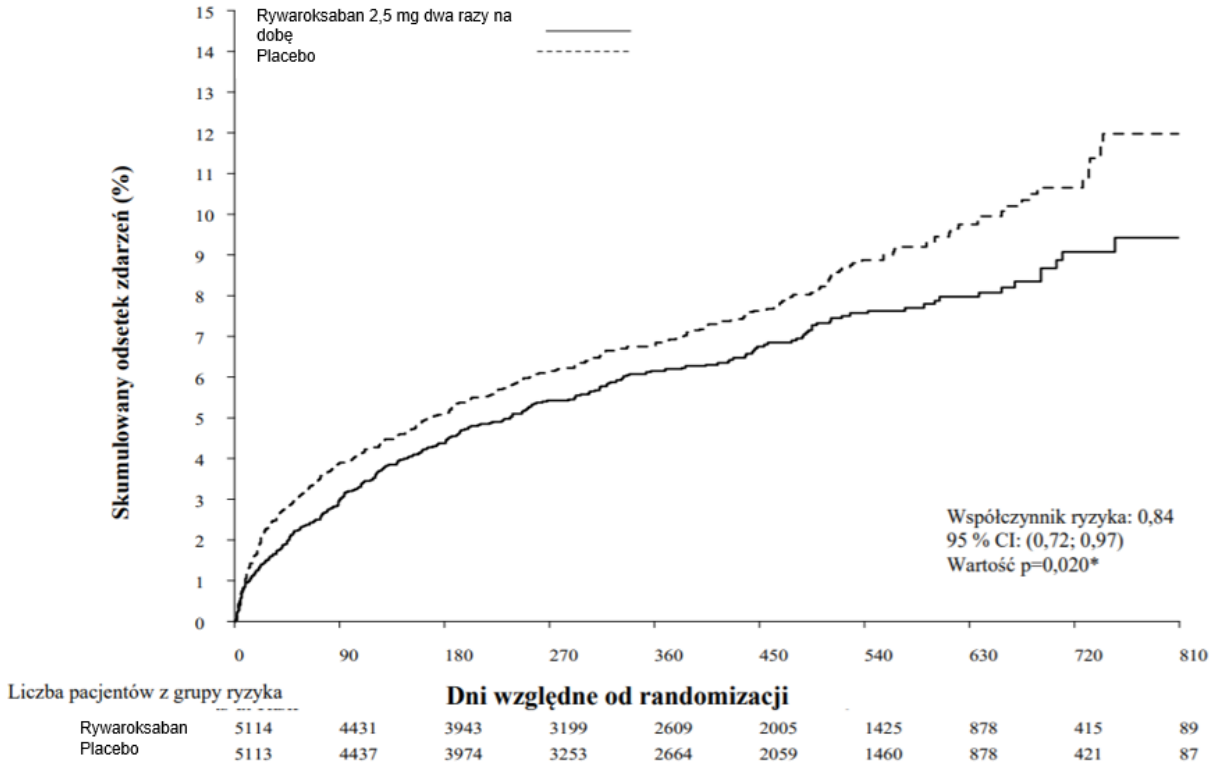
[a)]zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dla zakrzepicy w stencie)
[b)] w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank
** Nominalnie istotne

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

| **Badana populacja** | **Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym[a)]** | |
|---|---|---|
| Dawka terapeutyczna | Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5115<br>n (%)<br>Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p[b)] | Placebo N=5125<br>n (%) |
| Poważne krwawienie TIMI niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego | 65 (1,3%)<br>3,46 (2,08, 5,77)<br>p = < 0,001* | 19 (0,4%) |
| Śmiertelne krwawienie | 6 (0,1%)<br>0,67 (0,24, 1,89)<br>p = 0,450 | 9 (0,2%) |
| Objawowy krwotok śródczaszkowy | 14 (0,3%)<br>2,83 (1,02, 7,86)<br>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)**




*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 w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę był lepszy od ASA 100 mg w zmniejszaniu 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 w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ASA 100 mg (patrz Tabela 8).

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności obserwowana korzyść ze stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę plus ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę wynosiła HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u pacjentów w wieku ≥75 lat (zachorowalność: 6,3% w porównaniu do 7,0%) oraz HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u pacjentów w wieku <75 lat (3.6% w porównaniu do 5,0%). Dla poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH obserwowane zwiększenie ryzyka wynosiło HR=2,12 (95% CI 1,5-3,0) u pacjentów w wieku ≥75 lat (5.2% w porównaniu do 2.5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u pacjentów w wieku <75 lat (2.6% w porównaniu do 1,7%).

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

**Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III COMPASS**

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

| **Populacja badana** | **Pacjenci z CAD/PAD[a)]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dawka terapeutyczna** | **Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152** | | **ASA 100 mg raz na dobę N=9126** | | | |
| | **Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia** | **KM %** | **Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia** | **KM %** | **HR (95% CI)** | **Wartość p[b)]** |
| - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 160 (1,7%) | 2,19% | 203 (2,2%) | 2,88% | 0,78 (0,64;0,96) | p = 0,02053 |
| Śmiertelność ze wszystkich przyczyn | 313 (3,4%) | 4,50% | 378 (4,1%) | 5,57% | 0,82 (0,71;0,96) | |
| Ostre niedokrwienie kończyny dolnej | 22 (0,2%) | 0,27% | 40 (0,4%) | 0,60% | 0,55 (0.32;0.92) | |

[a)] grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne
[b)] w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank
***** Zmniejszenie w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.
CI: przedział ufności; KM %: estymator Kaplana-Meiera łącznego ryzyka częstości występowania obliczanego po 900 dniach

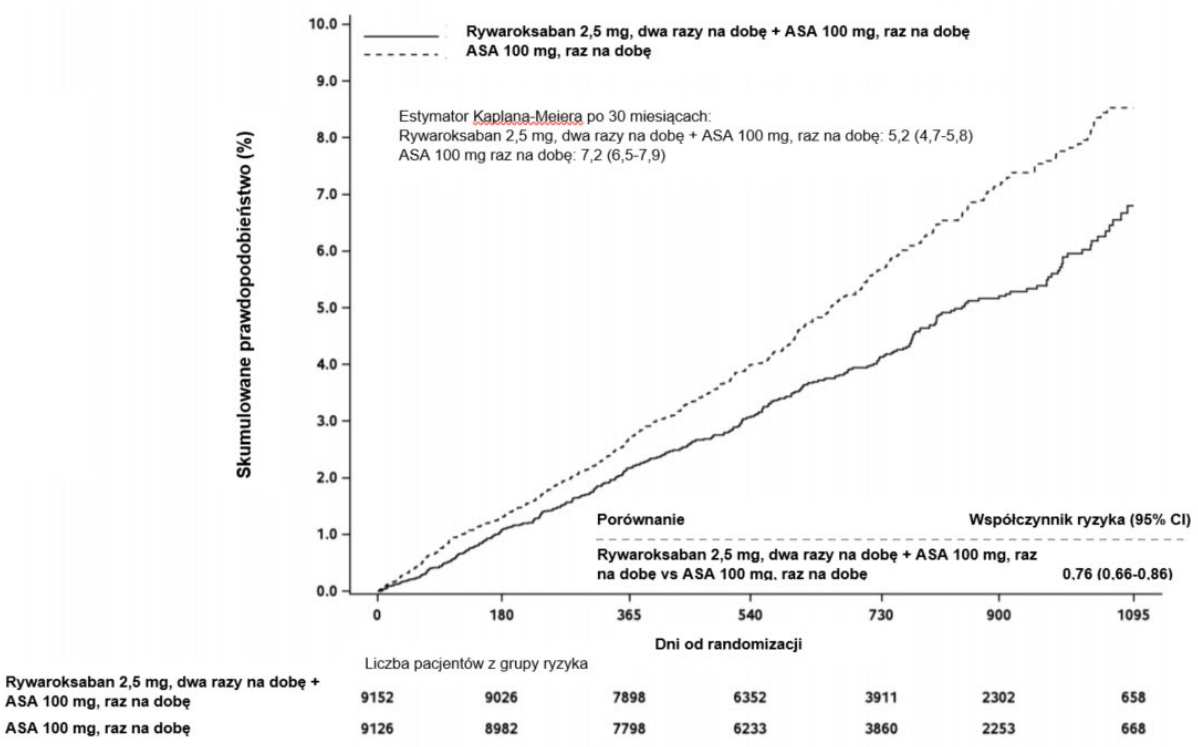
**Tabela 8. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III COMPASS**

| **Populacja badana** | **Pacjenci z CAD/PAD[a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Dawka terapeutyczna** | **Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152 n (łączne ryzyko %)** | **ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łączne ryzyko %)** | **Współczynnik ryzyka (95% CI) Wartość p[b)]** |
| Poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH | 288 (3,9%) | 170 (2,5%) | 1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001 |
| - Śmiertelne krwawienie | 15 (0.2%) | 10 (0,2%) | 1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164 |
| - Krwawienie objawowe w ważnym narządzie (nieprowadzące do zgonu) | 63 (0,9%) | 49 (0,7%) | 1,.28 (0,88; ,86) p = 0,19679 |
| - Krwawienie w polu operacyjnym wymagające ponownego zabiegu chirurgicznego (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie) | 10 (0,1%) | 8 (0,1%) | 1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119 |

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

[a)] grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne
[b)] w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank
CI: przedział ufności; Łączne ryzyko: łączne ryzyko częstości występowania (estymator KaplanaMeiera) po 30 miesiącach; ISTH: Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy

**Wykres 2. Czas do wystąpienia 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 6 564 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-brachialindex, 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/minutę 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 skuteczności**[b)] | **508 (15,5%)** | **584 (17,8%)** | **0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043** [e)]* |
| - Zawał mięśnia sercowego | 131 (4,0%) | 148 (4,5%) | 0,88 (0,70; 1,12) |
| - Udar niedokrwienny | 71 (2,2%) | 82 (2,5%) | 0,87 (0,63; 1,19) |
| - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 199 (6,1%) | 174 (5,3%) | 1,14 (0,93; 1,40) |
| - Ostre niedokrwienie kończyn [f)] | 155 (4,7%) | 227 (6,9%) | 0,67 (0,55; 0,82) |
| - Duża amputacja z przyczyn naczyniowych | 103 (3,1%) | 115 (3,5%) | 0,89 (0,68; 1,16) |
| **Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności** | | | |
| Nieplanowany zabieg rewaskularyzacji kończyny indeksowanej z powodu nawracającego niedokrwienia kończyn | 584 (17,8%) | 655 (20,0%) | 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e)]* |
| Hospitalizacja z powodu choroby tętnic wieńcowych lub obwodowych (dowolna kończyna dolna) o charakterze zakrzepowym | 262 (8,0%) | 356 (10,9%) | 0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 [e)]* |
| Śmiertelność z wszystkich | 321 (9,8%) | 297 (9,1%) | 1,08 (0,92; 1,27) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| przyczyn | | | |
| 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 N=3256 n (łączne ryzyko %)[b)]** | **ASA 100 mg raz na dobę N=3248 n (łączne ryzyko %)[b)]** | **Współczynnik ryzyka (95% CI) [c)]**<br><br>**wartość p [d)]** |
| Poważne krwawienie TIMI (związane z zabiegiem pomostowania aortalnowieńcowego / niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego) | 62 (1,9%) | 44 (1,4%) | 1,43 (0,97; 2,10)<br>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)<br>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 na dobę oraz u 23 (0,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR=0,80; 95% CI: 0,43-1,49; p=0,484). Odnotowano istotny statycznie wzrost przypadków poważnego krwawienia wg ISTH w grupie stosującej rywaroksaban w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat: 2,04 vs. 1,21, HR: 1,68; 95% CI: od 1,18 do 2,39; p=0,003).

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

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Runaplax + ASA we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (patrz informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu krzyżowym z dawką pojedynczą i wielokrotną oceniano farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu leczniczego Runaplax + ASA, przyjmowanego dwa razy na dobę, w porównaniu z rywaroksabanem w dawce 2,5 mg, przyjmowanym dwa razy na dobę i kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg, przyjmowanym raz na dobę, w postaci osobnych tabletek, u osób zdrowych i osób z otyłością (patrz punkt 5.1).

Badanie wykazało, że farmakokinetyka pojedynczej dawki rywaroksabanu zawartego w kapsułkach twardych produktu leczniczego Runaplax + ASA jest biorównoważna z farmakokinetyką rywaroksabanu podawanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jako osobne produkty lecznicze. Równoważność pod względem PD między produktem leczniczym Runaplax + ASA a kwasem acetylosalicylowym podawanym w skojarzeniu z rywaroksabanem w postaci osobnych tabletek przedstawiono w punkcie 5.1.

Poniższe dane przedstawiają właściwości farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym Runaplax + ASA.

Wchłanianie

*Rywaroksaban*
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie ($C_{max}$) w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym tabletki 2,5 mg jest wysoka (80-100%), niezależnie od przyjęcia na czczo lub z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg z pokarmem nie wpływa na wartość AUC i $C_{max}$. Tabletki zawierające 2,5 mg rywaroksabanu można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Farmakokinetyka rywaroksabanu w dawce do około 15 mg raz na dobę jest prawie liniowa. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana: zmienność osobnicza (CV%) wynosi od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Gdy rywaroksaban uwalniany jest z granulatu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego, wartości AUC i $C_{max}$ są o 29% i 56% mniejsze niż po uwolnieniu z tabletki. Ekspozycja jest dalej zmniejszona, gdy rywaroksaban uwalniany jest w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i związanej z tym ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and $C_{max}$) rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki o mocy 20 mg wymieszanej z przecierem jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem była porównywalna do biodostępności rywaroksabanu z całej tabletki.
Przy założeniu przewidywalnego, proporcjonalnego do dawki profilu farmakokinetycznego rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

*Kwas acetylosalicylowy*
W zależności od postaci galenowej, kwas acetylosalicylowy jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Pozostała część acetylowa kwasu acetylosalicylowego ulega częściowo rozkładowi hydrolitycznemu podczas przejścia przez błony śluzowe przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest odpowiednio po 10–20 minutach (kwas acetylosalicylowy) i 0,3–2 godzinach (całkowita zawartość salicylanu).

Dystrybucja

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

*Kwas acetylosalicylowy*
Wiązanie z białkami w osoczu ludzkim jest zależne od stężenia; odnotowano wartości od 49% do ponad 70% (kwas acetylosalicylowy) oraz od 66% do 98% (kwas salicylowy).
Kwas salicylowy można wykryć w płynie mózgowo-rdzeniowym i mazi stawowej po doustnym

podaniu kwasu acetylosalicylowego.
Kwas salicylowy przenika przez łożysko i przechodzi do mleka ludzkiego.

Metabolizm i eliminacja

*Rywaroksaban*
Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu wydalana jest w moczu w postaci niezmienionego związku, głównie w procesie aktywnego wydzielania nerkowego.
Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w procesach niezależnych od CYP. Główne miejsca biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Badania *in vitro* wskazują, że rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. breast cancer resistance protein). Najważniejszym związkiem w ludzkim osoczu jest rywaroksaban w niezmienionej postaci; nie stwierdzono obecności ani głównego, ani aktywnych krążących metabolitów. Rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie (klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h). Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania od 5 do 9 godzin u młodych osób i od 11 do13 godzin u osób w podeszłym wieku.

*Kwas acetylosalicylowy*
Kwas acetylosalicylowy jest przekształcany do głównego metabolitu, kwasu salicylowego, przed, w trakcie i po wchłonięciu. Metabolity są wydalane głównie przez nerki.
Poza kwasem salicylowym, głównymi metabolitami kwasu acetylosalicylowego są: kwas salicylowy sprzężony z glicyną (kwas salicylurowy), glukuronidy eterowe i estrowe kwasu salicylowego (glukuronid salicylfenolowy i glukuronid salicylacetylu) oraz kwas gentisowy powstający w wyniku utleniania kwasu salicylowego i jego sprzężenia z glicyną.

Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego jest w dużej mierze zależna od dawki, ponieważ zdolność metabolizowania kwasu salicylowego jest ograniczona (okres półtrwania wynosi od 2 do 30 godzin). Okres półtrwania kwasu acetylosalicylowego wynosi zaledwie kilka minut; okres półtrwania kwasu salicylowego wynosi 2 godziny po podaniu dawki 0,5 g kwasu acetylosalicylowego i 4 godziny po podaniu dawki 1 g; wzrasta do 20 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 g.

Szczególne grupy pacjentów

*Płeć*
W badaniach wykazano, że nie ma istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice rywaroksabanu między pacjentami płci męskiej i żeńskiej.

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

*Różne kategorie masy ciała*
W badaniach wykazano, że skrajne masy ciała (<50 kg lub >120 kg) wpływają tylko w niewielkim stopniu na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

*Różnice między grupami etnicznymi*
W przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między pacjentami rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.

*Zaburzenia czynności wątroby*
U pacjentów z marskością wątroby i łagodnymi zaburzeniami jej czynności (stopień A wg Childa-Pugha) w przeprowadzonych badaniach odnotowano tylko niewielkie zmiany właściwości farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC), prawie porównywalne do stwierdzanych u odpowiadającej im grupy kontrolnej zdrowych osób. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami jej czynności (stopień B wg Childa-Pugha) wartość AUC była znacząco (2,3-krotnie) większa niż u zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była zwiększona
2,6-krotnie. U tych pacjentów, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, nerkowe wydalanie rywaroksabanu było zmniejszone. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podobnie, wartość PT wydłużyła się 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD między stężeniem i PT.
Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

*Zaburzenia czynności nerek*
W badaniu wykazano, że wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, ocenianym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny, następowało zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban. U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 50-80 mL/minute), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 mL/minutę) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) zaburzeniami czynności nerek stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiadające im nasilenie działania farmakodynamicznego było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek całkowite zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze niż u zdrowych ochotników. Podobnie, PT wydłużał się 1,3-, 2,2- oraz 2,4-krotnie. Brak danych od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 mL/minutę.
Ze względu na znaczne wiązanie z białkami osocza, usuwanie rywaroksabanu metodą dializy nie jest spodziewane. U pacjentów z klirensem kreatyniny <15 mL/minutę stosowanie rywaroksabanu nie jest zalecane, a u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/minutę wymaga ono ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów
W przeprowadzonym badaniu wykazano, że u pacjentów z OZW przyjmujących rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) po upływie 2 do 4 godzin oraz po około 12 godzinach od podania (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła, odpowiednio 47 (13 - 123) µg/l i 9,2 (4,4 - 18) µg/l.

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

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Runaplax + ASA u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne konwencjonalne badania z zastosowaniem obecnie przyjętych standardów oceny toksyczności dla reprodukcji i rozwoju.
Badania na zwierzętach, dotyczące rywaroksabanu, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Dane pochodzące od zwierząt wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano żadnych skutków podawania rywaroksabanu.

Bezpieczeństwo toksykologiczne rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach oraz na podstawie szerokiego doświadczenia klinicznego u ludzi. Nie ma żadnych nowych danych przedklinicznych istotnych dla bezpieczeństwa stosowania leku, które uzupełniałyby dane przedstawione w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

# 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Poloksamer
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Osłonka kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona
Żelatyna

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC:
18 miesięcy

Butelki z HDPE:
2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające 56 kapsułek twardych oraz opakowania zbiorcze zawierające 196 (4 opakowania po 49) kapsułek twardych w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zamknięta zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku, zawierająca 56 kapsułek lub opakowania zbiorcze

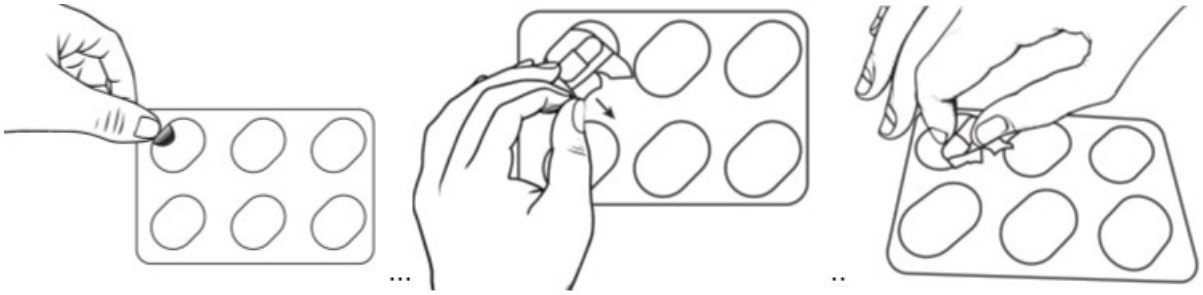
zawierające 200 kapsułek twardych, składające się z 2 butelek z HDPE, z których każda zawiera 100 kapsułek twardych.

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.

Kapsułkę należy ostrożnie wyjąć z blistra po uprzednim przerwaniu folii aluminiowej w pobliżu krawędzi kieszonki na spodzie blistra, jak pokazano na poniższych ilustracjach.



## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29524

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2026

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

**24.09.2026 r.**