

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 27,90 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL4” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

- OZW

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

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

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

- CAD/PAD

Pacjenci przyjmujący produkt Rivaroxaban Accord 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75-100 mg ASA.

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

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

- *OZW, CAD/PAD*

Jednoczesne podawanie z terapią przeciwplatekową

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

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

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

Pominięcie dawki

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

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

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

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR.

Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Accord wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwwzakrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed czasem następnego

zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylniej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Masa ciała

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

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Rivaroxaban Accord przyjmuje się doustnie.

Tabletki można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.5 i 5.2).

Rozgniatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Rivaroxaban Accord można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie.

Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłąbник żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwplatekowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz kłopidogrel/tykolidyna.

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

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

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

Ryzyko krwotoku

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

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem oprócz pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być

przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Pacjenci leczeni rywaroksabanem i substancjami przeciwplatekowymi powinni otrzymywać jednocześnie leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi

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

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

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

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

Pacjenci z protezami zastawek

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

Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

Pacjenci z OZW

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

Pacjenci z CAD/PAD

Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebyłym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebyłym 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 przeciwplatekowej u tych pacjentów należy unikać leczenia rywaroksabanem 2,5 mg.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być

związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwie w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 2,5 mg rywaroksabanu i substancji przeciw płytkowych w takich sytuacjach. Jak wskazano w „Wytocznych dla przepisujących lek Rivaroxaban Accord”, należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Accord 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądanym, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o produkcie podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Reakcje skórne

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Rivaroxaban Accord zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) / inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0 do 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 do 3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne leczenie skojarzone

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

Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rywaroksaban ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano działania niepożądane takie jak: omdlenia (częstość: nieznana) i zawroty głowy (częstość: często) (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach III fazy (patrz Tabela 1). Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym pacjentom w dziewiętnastu badaniach fazy III i 488 pacjentom pediatrycznym w dwóch badaniach fazy II i dwóch badaniach fazy III.

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobową i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻChZZ, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat	0,74 na 100 pacjentolat***#

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.

** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (wg. MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyń				
Niedociśnienie tętnicze, krwaki				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wyrzucenie z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

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

B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat.

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami.. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanetu alfa). W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2).

Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Protaminy siarczan i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresyny u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.

W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n=22$) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnиковego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

OZW

Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w profilaktyce zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u pacjentów z przebytym niedawno OZW (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI], zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub niestabilna dławica piersiowa). W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: 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 zawał mięśnia sercowego. Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 13 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił prawie 3 lata. 93,2% pacjentów otrzymywało ASA jednocześnie z leczeniem tienopirydyną, a 6,8% tylko ASA. Spośród pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową 98,8% otrzymywało klopidogrel, 0,9% otrzymywało tyklopidynę, a 0,3% otrzymywało prasugrel. Pacjenci otrzymali pierwszą dawkę rywaroksabanu co najmniej 24 godziny i

maksymalnie 7 dni (średnia 4,7 dni) po przyjęciu do szpitala, ale jak najszybciej po stabilizacji OZW, włącznie z zabiegami rewaskularyzacji, oraz gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

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

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

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

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

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

Populacja badana	Pacjenci z przebyłym niedawno ostrym zespołem wieńcowym ^{a)}	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5 114 n (%) Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p ^{b)}	Placebo N=5 113 n (%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Zgon z wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Zgon z wszystkich przyczyn	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Zawał mięśnia sercowego	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Udar mózgu	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Zakrzepica w stencie	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

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

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

* statystycznie lepszy

** nominalnie istotne

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

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

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

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

** nominalnie istotne

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

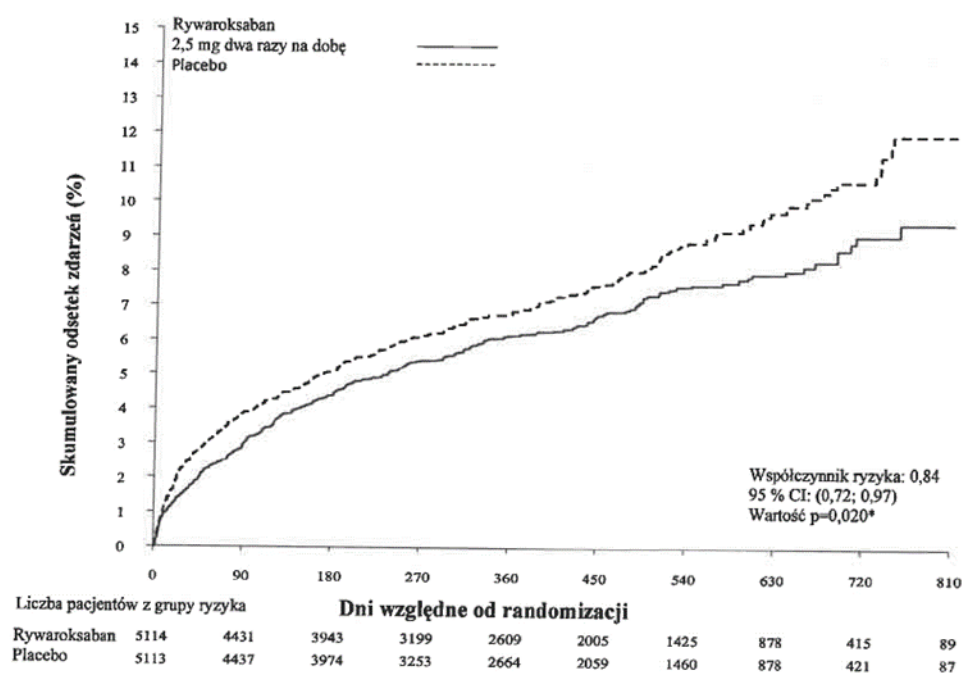
Populacja badana	Pacjenci z przebyłym niedawno ostrym zespołem wieńcowym ^{a)}	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N = 5115 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p ^{b)}	Placebo N = 5125 n (%)
Poważne krwawienie <i>TIMI</i> niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego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

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa stosowania, poddawana leczeniu

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

* statystycznie istotny

Wykres 1: Czas do wystąpienia pierwszorzędnego 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 śródniczyniową angioplastykę lub amputację kończyny lub stopy, w wyniku choroby naczyń tętniczych lub występowało u nich chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię wynoszącym < 0,90 i (lub) istotne zwężenie tętnicy obwodowej lub przebyli uprzednio rewaskularyzację tętnicy szyjnej, lub występowało u nich bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej o $\geq 50\%$.

Kryteria wykluczenia obejmowały potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej lub terapii przeciwplatekowej innej niż ASA, lub stosowanie doustnego leczenia 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 pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (patrz tabela 7 i wykres 2).

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

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności obserwowana korzyść ze stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę plus ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę wynosiła HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (zakres: 6.3% w porównaniu do 7.0%) oraz HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u pacjentów w wieku < 75 lat (3.6% w porównaniu do 5.0%). Dla poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH obserwowane zwiększenie ryzyka wynosiło HR 2,12 (95% CI 1,5-3,0) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (5.2% w porównaniu do 2.5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u pacjentów w wieku < 75 lat (2.6% w porównaniu do 1.7%).

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

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III COMPASS

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

a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

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

* Zmniejszenie w pierwszorzędownym punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

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

Tabela 8: Wyniki bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III COMPASS

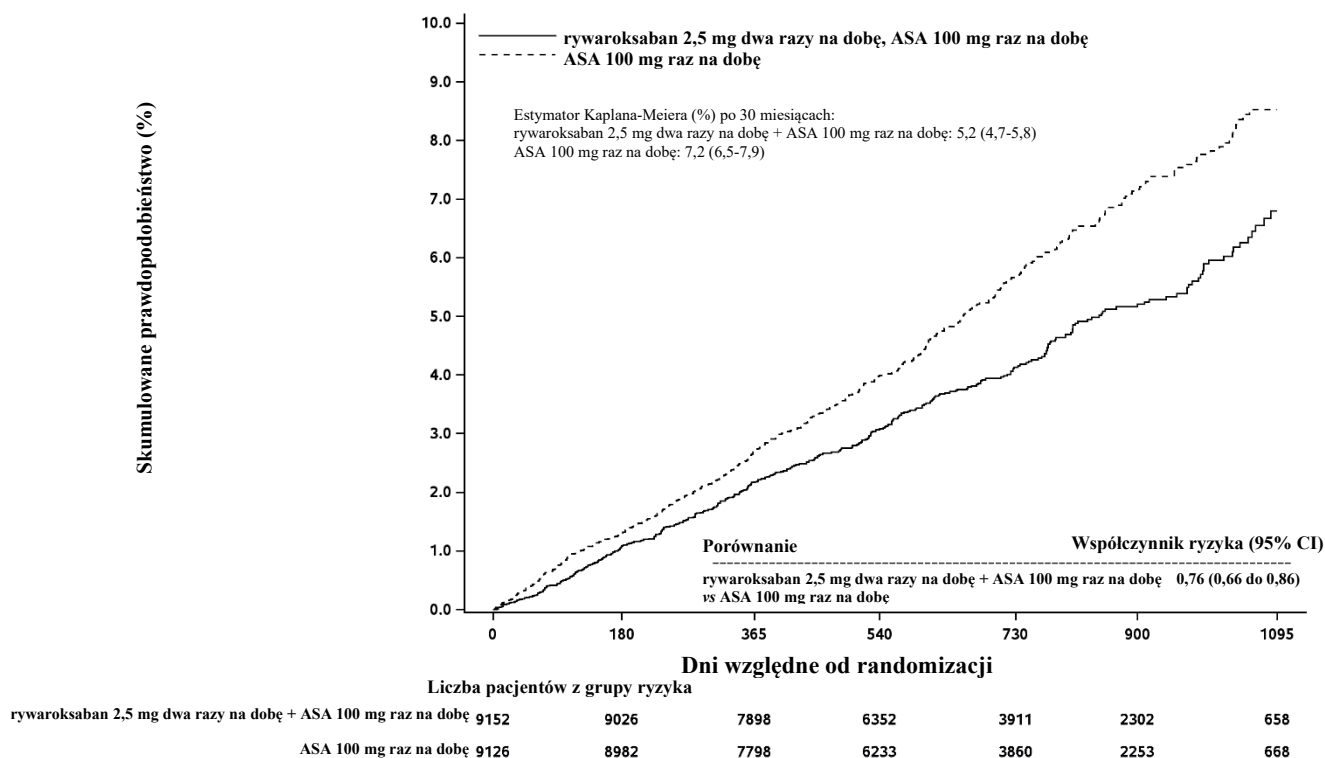
Populacja badana	Pacjenci z CAD/PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 100 mg raz na dobę, N=9152 n (łącznie ryzyko %)	ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łącznie ryzyko %)	Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p ^{b)}
Poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Śmiertelne krwawienie	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie (nieprowadzące do zgonu)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Krwawienie w polu operacyjnym wymagające ponownego zabiegu chirurgicznego (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Krwawienie prowadzące do hospitalizacji (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie, niewymagające ponownego zabiegu chirurgicznego)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Z pozostaniem na noc	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Bez pozostania na noc	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Poważne krwawienie śródczaszkowe	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne

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

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

Wykres 2: Czas do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (udar 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 kłopidogrelu raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu plus ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego, udarowi niedokrwinnemu, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostremu niedokrwieniu kończyn lub dużej amputacji z przyczyn naczyniowych u pacjentów po niedawno przebytym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej PAD. Włączono pacjentów w wieku ≥ 50 lat z udokumentowaną umiarkowaną do ciężkiej objawową miażdżycową PAD kończyny dolnej, za pomocą wszystkich następujących kryteriów: klinicznych (tj. ograniczenia czynnościowe), anatomicznych (tj. wynik badania obrazowego potwierdzający PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej) i hemodynamicznych (wskaźnik kostka-ramię [ang. ankle-brachial index, ABI] $\leq 0,80$ lub wskaźnik paluch-ramię [ang. toe-brachial index, TBI] $\leq 0,60$ w przypadku pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn lub ABI $\leq 0,85$ lub TBI $\leq 0,65$ w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn). Pacjenci, u których konieczne było stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez >6 miesięcy lub jakiegokolwiek dodatkowej terapii przeciwplatekowej innej niż ASA i kłopidogrel, lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, oraz pacjenci z krwotokiem śródczaszkowym, udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym w wywiadzie, lub pacjenci z eGFR <15 ml/min zostali wykluczeni.

Średnia czasu trwania obserwacji wynosiła 24 miesiące, a maksymalny czas trwania obserwacji

wynosił 4,1 roku. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat, a 17% populacji pacjentów była w wieku >75 lat. Mediana czasu od wskaźnikowego zabiegu rewaskularyzacji do rozpoczęcia leczenia wynosiła 5 dni w populacji ogólnej (6 dni po rewaskularyzacji chirurgicznej i 4 dni po rewaskularyzacji śródnaczyniowej, w tym zabiegach hybrydowych). Ogółem 53,0% pacjentów otrzymało krótkotrwałą terapię podstawową kłopidogrelem, przy czym mediana czasu trwania wynosiła 31 dni. Zgodnie z protokołem badania leczenie można było rozpocząć możliwie jak najszybciej, ale nie później niż 10 dni od udanego zabiegu rewaskularyzacji i po osiągnięciu hemostazy.

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

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

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

Populacja badana	Pacjenci po niedawno 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 (łącznie ryzyko %) ^{c)}	ASA 100 mg raz na dobę N=3278 n (łącznie ryzyko %) ^{c)}	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{d)}
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- Zawał mięśnia sercowego	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Udar niedokrwienny	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ostre niedokrwieniei 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 (17,08%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizacja z powodu choroby tętnic wieńcowych lub obwodowych (dowolna kończyna dolna) o charakterze zakrzepowym	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Zdarzenia ŻChZZ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

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

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

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

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

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

* Zmniejszenie w punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

CI: przedział ufności

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

Populacja badana	Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3256 n (łącznie ryzyko %) ^{b)}	ASA 100 mg raz na dobę N=3248 n (łącznie ryzyko %) ^{b)}	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{c)} p-value ^{d)}
Poważne krwawienie <i>TIMI</i> (związane z zabiegiem pomostowania aortalnowieńcowego / niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalnowieńcowego)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Krwawienie śródczaszkowe	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Jawne krwawienie ze spadkiem Hb $\geq$ 5g/dL / Hct $\geq$ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie, nieprowadzące do zgonu	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Istotnie klinicznie inne niż poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

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

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

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

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

CAD i niewydolność serca

Do badania **COMMANDER HF** włączono 5022 pacjentów z niewydolnością serca i istotną chorobą wieńcową (CAD) po hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HF), których przydzielono w sposób losowy do jednej z dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio: rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (N=2507) lub pasujące do niego placebo (N=2515). Ogółem, mediana okresu leczenia lekiem badanym wynosiła 504 dni.

U pacjentów musiała występować objawowa HF od co najmniej 3 miesięcy i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosząca $\leq 40\%$ w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania. Wyjściowo

mediana frakcji wyrzutowej wynosiła 34% (IQR: 28%-38%), a 53% pacjentów należało do klasy III lub IV wg NYHA.

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

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

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu sponsorowanym przez badacza, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} . Tabletki rywaroksabanu 2,5 mg i 10 mg można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej wyraźne na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono większe stężenia leku w osoczu w porównaniu z osobami młodszy, a średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były

około 1,5-krotnie większe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) całkowitego i nerkowego klirensu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice w masie ciała

Dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozgniecione tabletki

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/Aluminium pakowane w pudełka tekturowe zawierające 28, 56, 98, 100, 168 lub 196 tabletek powlekanych albo perforowane blistry jednodawkowe zawierające po 10 x 1 lub 100 x 1 tabletkę

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie z nagwintowaniem ciągłym i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowanie zawierające 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Rozgniatanie tabletek

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/001-011

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 27,90 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Jasnoróżowe lub różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL1” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopastyce stawu biodrowego lub kolanowego

Zalecana dawka to 10 mg rywaroksabanu przyjmowanego doustnie, raz na dobę. Początkową dawkę należy przyjąć w ciągu 6 do 10 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem utrzymanej hemostazy.

Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które to jest uzależnione od rodzaju zabiegu ortopedycznego.

- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni.
- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie.

Jeśli pominięto dawkę produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć Rivaroxaban Accord, a potem od następnego dnia powrócić do przyjmowania go raz na dobę.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

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

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

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

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

	Okres	Schemat dawkowania	Łączna dawka dobową
Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

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

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

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

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

W przypadku pacjentów leczonych na ZZG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na rywaroksaban wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) będą nieprawdźliwie podwyższone po przyjęciu rywaroksabanu. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego rywaroksabanu i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Accord wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparynę niefrakcjonowaną).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność, stosując Rivaroxaban Accord w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- W profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP, u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania zalecanej dawki (patrz punkt 5.2)
U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Rivaroxaban Accord przyjmuje się doustnie.

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Rozgniatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Rivaroxaban Accord można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie.

Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w ramach leczenia profilaktycznego ŻChZZ po przebytej planowanej angioplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji дренаżu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6 krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność, stosując Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min), otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi produkt Rivaroxaban Accord należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6 krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W

przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

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

Pacjenci z protezami zastawek

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

Nie przeprowadzono interwencyjnych badań klinicznych, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów po operacyjnym leczeniu złamań bliższego odcinka kości udowej.

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

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone, w tych sytuacjach klinicznych, produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednocześnie stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2).

Cewnik zewnątrzoponowy można usuwać po upływie co najmniej 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej innych niż planowa aloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego.

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Accord 10 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.

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

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie

towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) / inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne leczenie skojarzone

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

Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobowa i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat ^{*** #}

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.

** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w poniższej Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwaki				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksenatu alfa). W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2).

Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Protaminy siarczan i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresyny u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów poddanych dużym zabiegom ortopedycznym, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki rywaroksabanu (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) uzyskano wartości od 13 do 25 sekund (wyjściowe wartości przed operacją 12 do 15 sekund).

W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n=22$) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika PCC (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnika PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnika PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnika PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopastyce stawu biodrowego lub kolanowego

Program badań klinicznych został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowi tętnicy płucnej (ZTP) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych. W kontrolowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy programu RECORD brało udział ponad 9500 pacjentów (u 7050 wykonano zabieg całkowitej alopastyki stawu biodrowego, u 2531 wykonano zabieg całkowitej alopastyki stawu kolanowego).

Rywaroksaban, którego podawanie w dawce 10 mg raz na dobę rozpoczynano po upływie przynajmniej 6 godzin od zabiegu operacyjnego, był porównywany z enoksaparyną, której stosowanie w dawce 40 mg raz na dobę rozpoczynano na 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym.

We wszystkich trzech badaniach klinicznych III fazy (patrz tabela 4), rywaroksaban znamienne

zmniejszał częstość występowania wszystkich przypadków ŻChZZ (jakakolwiek zidentyfikowana flebograficznie lub objawowa ŻŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon) oraz ciężkiej ŻChZZ (proksymalna ŻŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon związany z ŻChZZ), czyli, określonych przed rozpoczęciem badań, pierwszorzędowego oraz głównego drugorzędowego punktu końcowego do oceny skuteczności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach klinicznych częstość występowania objawowej ŻChZZ (objawowa ŻŻG, niezakończony zgonem ZTP oraz zgon związany z ŻChZZ) była niższa u pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę. Dla głównego punktu końcowego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, wykazano porównywalną częstość występowania w grupie pacjentów przyjmujących 10 mg rywaroksabanu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 40 mg enoksaparyny.

Tabela 4. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania uzyskane w badaniach III fazy

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Badana populacja	4541 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2509 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2531 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu kolanowego		
Dawka oraz czas trwania leczenia po zabiegu operacyjnym	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p
Wszystkie przypadki ŻChZZ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Ciężka ŻChZZ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Objawowa ŻChZZ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Poważne krwawienia	6 (0,3 %)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Analiza sumarycznych wyników badań klinicznych III fazy potwierdziła dane otrzymane z pojedynczych badań, dotyczące zmniejszania częstości występowania wszystkich przypadków ŻChZZ, ciężkiej ŻChZZ oraz objawowej ŻChZZ po zastosowaniu 10 mg rywaroksabanu raz na dobę, w porównaniu do 40 mg enoksaparyny stosowanej raz na dobę.

W uzupełnieniu programu III fazy RECORD przeprowadzono porejestracyjne, nieinterwencyjne, otwarte, kohortowe badanie (XAMOS) w grupie 17 413 pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym stawu biodrowego lub kolanowego. Badanie to miało na celu porównanie rywaroksabanu z inną farmakologiczną profilaktyką przeciwzakrzepową (leczenie standardowe) w warunkach codziennej praktyki. Objawowa ŻChZZ wystąpiła u 57 (0,6%) pacjentów otrzymujących rywaroksaban (n=8 778) i u 88 (1,0%) pacjentów otrzymujących leczenie standardowe (n=8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43–0,91); populacja bezpieczeństwa. Poważne krwawienie wystąpiło u 35 (0,4%) i 29 (0,3%) pacjentów otrzymujących odpowiednio rywaroksaban i leczenie standardowe (HR 1,10; 95% CI 0,67–1,80). Wyniki badania nieinterwencyjnego były spójne z wynikami kluczowych badań randomizowanych.

Leczenie ŻŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ŻŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.

Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3449 pacjentów z ostrą ŻŻG było badanych w celu leczenia ŻŻG i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ŻŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ŻŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy mieli zakończone 6 lub 12 miesięcy leczenie zakrzepicy żył głębokich w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

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

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową ŻŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ŻŻG lub ZP niezakończonych zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Dawkę 20 mg rywaroksabanu raz na dobę i dawkę 10 mg rywaroksabanu raz na dobę porównano z dawką 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ŻŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonych zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności [$p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)]. Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 (95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia

przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein DVT

Populacja badana	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 1 731	enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 1 718
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem / Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

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

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

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

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

Populacja badana	4832 pacjentów z objawową ostrą ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 419	enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 413
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0026$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2);
współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 7).

Tabela 7: Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein DVT i Einstein PE

Populacja badana	8281 pacjentów z objawową ostrą ŻŻG i ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 150	enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem / Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75);
współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661-1,186)

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 8) rywaroksaban był lepszy w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

Tabela 8: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Extension

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

a) rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 9) zarówno rywaroksaban w dawce 20 mg, jak i w dawce 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę i w dawce 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	3396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1107	rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1 131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartyłowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

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

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności

nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez raka w wywiadzie z czterech krajów, przepisano rywaroksaban w celu leczenia lub zapobiegania ŻŻG i ZP. Częstość zdarzeń na 100 pacjentolat dla objawowych/objawowych klinicznie ŻChZZ/zdarzeń zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wahała się od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11-2,51) w Niemczech. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23-0,42) dla krwawienia wewnątrczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) w przypadku innych krwawień.

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu sponsorowanym przez badacza, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia zabiegu chirurgicznego i dnia następnego, kiedy zmienność w wartościach ekspozycji jest wysoka (70%).

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

Dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów przyjmujących rywaroksaban 10 mg raz na dobę w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) w 2 do 4 godzin oraz około 24 godziny po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiło odpowiednio 101 (7-273) i 14 (4-51) µg/l.

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg stosowane dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej.

Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, wyjściowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II oraz III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Wyjściowe wartości aktywności czynnika Xa i PT zmieniały się u pacjentów w związku z zabiegiem operacyjnym, co przejawiało się w różnicach stopnia nachylenia krzywej zależności stężenia od PT pomiędzy dniem po zabiegu chirurgicznym a stanem równowagi.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dla dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu profilaktyki pierwotnej ŻChZZ.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogl 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozgniecione tabletki

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/Aluminium pakowane w pudełka tekturowe zawierające 5, 10, 14, 28, 30, 98 lub 100 tabletek powlekanych albo perforowane blistry jednodawkowe zawierające po 10 x 1 lub 100 x 1 tabletki

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie z nagwintowaniem ciągłym i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowanie zawierające 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Rozgniatanie tabletek

Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Żywnienie dojelitowe nie jest wymagane bezpośrednio po podaniu tabletek 10 mg.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/012-023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2025

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 20,920 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL” z jednej strony i „2” z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych

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

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

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Rivaroxaban Accord i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

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

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

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

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

	Okres	Schemat dawkowania	Łączna dawka dobową
Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

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

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

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

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

- Masa ciała 30-50 kg: zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.

- Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.

- W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego innych produktów zawierających rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dostępnych na rynku.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

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

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na rywaroksaban
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$.

Leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na rywaroksaban wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu rywaroksabanu. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwwzkrzepowego rywaroksabanu i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwwzkrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Accord wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

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

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwwzkrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów dorosłych i miedzi i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwzkrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego

(np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerywania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparynę niefrakcjonowaną).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Accord i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Szczegółne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli:

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji.

U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem Rivaroxaban Accord należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt Rivaroxaban Accord zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

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

Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (lub 10 mg rywaroksabanu raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30–49 ml/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y₁₂ przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rivaroxaban Accord u dzieci w wieku od 0 do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania

Dorośli

Produkt Rivaroxaban Accord przyjmuje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozginiatanie tabletek

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

Rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg

Produkt leczniczy Rivaroxaban Accord jest przeznaczony do podania doustnego.

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

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

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

Rozginiatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować produkt zawierający rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny na rynku. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez roztarcie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłąbник nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15–29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5). Produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

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

Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

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

Pacjenci z protezami zastawek

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

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani PCI z założeniem stentu

Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie.

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

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone, produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych

objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwie w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg w takich sytuacjach.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zwnątrazonowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zwnątrazonowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.

Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zwnątrazonowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu Rivaroxaban nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

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

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

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) / inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0 - 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 - 3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne leczenie skojarzone

Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4),

digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Rivaroxaban Accord jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie produktu Rivaroxaban Accord jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Rivaroxaban Accord ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Stwierdzano działania niepożądane takie jak: omdlenia (częstość: nieznana) i zawroty głowy (częstość: często) (patrz punkt 4.8).

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach III fazy (patrz tabela 1)

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

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobowa i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻChZZ, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6%
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat*** [#]

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.

** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (wg. MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwihak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie GGT ^A	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyn ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy ^A		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A ,			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesięczne) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, błądzenie, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą

kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supratherapeutycznych u dzieci. Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu u dorosłych, ale nie jest ustalony u dzieci (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).

W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych

produktów leczniczych u dorosłych i dzieci przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Protaminy siarczan i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u dorosłych przyjmujących rywaroksaban. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tych leków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresy u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZZG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.

U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

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

różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnika PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnika PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnika PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W głównym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ROCKET AF

14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30–49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwpłytkowymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban był równoważny warfarynie w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego z udaru mózgu i zatorowości systemowej poza OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania otrzymujących leczenie, udar bądź zatorowość systemowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% na rok) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,79; 95% CI: 0,66–0,96; $p < 0,001$ dla równoważności). Pośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT (w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (2,12% na rok) i u 306 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,42% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,88; 95% CI: 0,74–1,03; $p < 0,001$ dla równoważności; $p = 0,117$ dla nadrzędności). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT są przedstawione w Tabeli 4.

Wartości INR, pośród pacjentów ramienia warfaryny, mieściły się w przedziale terapeutycznym (2,0–3,0) średnio w 55% czasu jej przyjmowania (mediana 58%; przedział międzykwartylowy 43–71). Przy

podziale ośrodków na równe kwartyle ($p=0,74$ dla interakcji) ze względu na poziom kontroli TTR (Time In Target INR Range [odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym] 2,0-3,0), efekt działania rywaroksabanu nie różnił się pomiędzy kwartylami. W obrębie kwartylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,74 (95% CI: 0,49-1,12).

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz Tabela 5).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

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

Tabela 5: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

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

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa, poddawana leczeniu

* nominalnie istotne

Poza badaniem III fazy, ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, porejestacyjne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem pojedynczej grupy badanej i metody otwartej próby (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowozatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średni wynik

CHADS2 wyniósł 1,9, a dla HAS-BLED był równy 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Przypadki dużego krwawienia wystąpiły ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjentolat. Krwotok zakończony zgonem zgłoszono ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,2 na 100 pacjentolat, a krwawienie śródczaszkowe ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,4 na 100 pacjentolat. Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,8 na 100 pacjentolat.

Te obserwacje poczynione w warunkach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban przepisano w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Częstość zdarzeń udaru niedokrwinnego wyniosła 0,70 (95% CI 0,44-1,13) na 100 pacjentolat. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 pacjentolat wynoszącą 0,43 (95% CI 0,31-0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65-1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31-0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25-0,65) w przypadku innych krwawień.

Pacjenci poddawani kardiowersji

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

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu

Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) zostało przeprowadzone z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani byli PCI z założeniem stentu z powodu pierwotnych zmian miażdżycowych w celu porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch schematów leczenia rywaroksabanem oraz jednego VKA. Pacjenci byli losowo przydzielani w schemacie 1:1:1 na okres 12 miesięcy leczenia. Pacjenci z wywiadem udaru lub TIA zostali wykluczeni.

Pierwsza grupa otrzymywała 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12. Druga grupa otrzymywała 2,5 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę razem z podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT, np. kłopidogrel 75 mg [lub inny inhibitor P2Y12] w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego [ASA]) przez 1, 6 lub 12 miesięcy a następnie 15 mg rywaroksabanu (lub 10 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) raz na dobę z w skojarzeniu z małą dawką ASA. Trzecia grupa otrzymywała dostosowaną dawkę VKA razem z DAPT przez okres 1,6 lub 12 miesięcy a następnie dostosowaną dawkę VKA w skojarzeniu z małą dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie incydenty krwawień, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; $p < 0,001$ i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; $p < 0,001$ odpowiednio).

Drugorzędowy punkt końcowy (połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczące zmniejszenie istotnych klinicznie incydentów krwawień w porównaniu do schematu VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową którzy poddani zostali PCI z założeniem stentu.

Podstawowym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące skuteczności (w tym zaburzenia zakrzepowo-zatorowe) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie ŻŻG i ŻP i profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ŻP

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ŻŻG i ŻP oraz do profilaktyki nawrotów.

Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3449 pacjentów z ostrą ŻŻG było badanych w celu leczenia ŻŻG i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ŻP (pacjenci, którzy mieli objawową ŻP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ŻŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 pacjentów z ostrą ŻP było badanych w celu leczenia ŻP i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ŻP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ŻP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ŻŻG lub ŻP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ŻP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy mieli zakończone 6 lub 12 miesięcy leczenia zakrzepicy żył głębokich w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

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

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową ŻŻG i (lub) ŻP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ŻP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ŻŻG lub ŻP niezakończonej zgonem.

Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Dawkę 20 mg rywaroksabanu raz na dobę i dawkę 10 mg rywaroksabanu raz na dobę porównano z dawką 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędownym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ŻŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończoną zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędownego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowne kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 ((95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$) na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Wskaźniki częstości występowania dla pierwszorzędownego kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia), jak również drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) były podobne dla obu grup leczenia.

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

Populacja badana	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 1 731	enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 1 718
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

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

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 7) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędownego kryterium skuteczności ($p=0,0026$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowne

kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość $p=0,275$). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,082$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

Populacja badana	4832 pacjentów z objawową ostrą ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 419	enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 413
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0026$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2);
współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

Populacja badana	8281 pacjentów z objawową ostrą ŻŻG i ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 150	enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75);
współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661-1,186)

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 9) rywaroksaban był lepszy w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

Tabela 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Extension

Populacja badana	1197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban^{a)} 6 lub 12 miesięcy N = 602	placebo 6 lub 12 miesięcy N = 594
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawrotowa ZP	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawrotowa ZZG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

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

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

Populacja badana	3396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107	rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem / Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Duże krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

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

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez raka w wywiadzie z czterech krajów, przepisano rywaroksaban w celu leczenia lub zapobiegania ŻŻG i ZP. Częstość zdarzeń na 100 pacjentolat dla objawowych/objawowych klinicznie ŻChZZ/zdarzeń zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wahała się od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11-2,51) w Niemczech. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23-0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) w przypadku innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

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

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

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

wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

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

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

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

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

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

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	Produkt porównawczy N=162*
--	--------------------------------	---

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

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

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

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu sponsorowanym przez badacza, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0–3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2–4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo / z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu w postaci tabletek 20 mg z posiłkiem obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban w postaci tabletek o mocy 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku rywaroksaban w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

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

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulem do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu doustnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.

Tabletkę rywaroksabanu 15 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Dzieci i młodzież

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

Metabolizm i eliminacja

U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest

substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

U dorosłych dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. U dzieci dawki rywaroksabanu są oparte o masę ciała. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedoboru wagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi

U dorosłych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic, w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.

Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w zakresie ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

Zaburzenie czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek

stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

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

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

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

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

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

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

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono

Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 µg/l).

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max}. Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozgniecione tabletki

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/Aluminium pakowane w pudełka tekturowe zawierające 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych albo perforowane blistry jednodawkowe zawierające po 10 x 1 lub 100 x 1 tabletkę.

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci i uszczelką zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie z nagwintowaniem ciągłym i uszczelką zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowanie zawierające 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Rozgniatanie tabletek

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/024-038

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 27,90 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Ciemnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL3” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych

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

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

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Rivaroxaban Accord i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

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

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

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

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

	Okres	Schemat dawkowania	Łączna dawka dobową
Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

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

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

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

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

- Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.
- Masa ciała 30 do 50 kg: zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową.

- W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego innych produktów zawierających rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dostępnych na rynku.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

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

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

Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na rywaroksaban
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany INR wynosi $\leq 3,0$.

Leczenie ŻŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na rywaroksaban wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu rywaroksabanu. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwwzkrzepowego rywaroksabanu i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonisty witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwwzkrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Accord badania INR można wykonać wiarygodnie co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

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

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwwzkrzepowymi na rywaroksaban

U pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwzkrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego

(np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerywania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparynę niefrakcjonowaną).

Zmiana leczenia rywaroksabanem na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Przerwać podawanie rywaroksabanu i podać pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli:

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-80 ml/min/1,73 m²): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²): Produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

Pleć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji.

U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na postawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem Rivaroxaban Accord należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt Rivaroxaban Accord zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

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

Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (lub 10 mg rywaroksabanu raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y₁₂ przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rivaroxaban Accord u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniu profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania

Dorośli

Produkt Rivaroxaban Accord przyjmuje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek

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

Rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg

Produkt leczniczy Rivaroxaban Accord jest przeznaczony do podania doustnego.

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

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

Rozgniatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować produkt zawierający rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny na rynku. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5). Produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

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

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

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

Pacjenci z protezami zastawek

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

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani PCI z założeniem stentu

Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie.

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

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone, produkt Rivaroxaban Accord nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednocześnie stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 20 mg w takich sytuacjach.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.

Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2).

Cewnik zewnątrzoponowy można usuwać po upływie co najmniej 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu Rivaroxaban Accord nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Accord 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.

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

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie

największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i/lub z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

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

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) / inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenne potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ na badanie to rywaroksaban ma minimalny wpływ w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50% zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego

działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rywaroksaban ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano działania niepożądane takie jak omdlenia (częstość nieznana) i zawroty głowy (często) (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym pacjentom w dziewiętnastu badaniach fazy III

i 488 pacjentom pediatrycznym w dwóch badaniach fazy II i dwóch badaniach fazy III.

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobową i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 255	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwwzakrzepowego	39,5 % pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat*** [#]

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.

** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (wg. MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				
	zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A ,			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych

przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supratherapeutycznych u dzieci.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu u dorosłych, ale nie jest ustalony u dzieci (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).

W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, stosownie do sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej

(popPK) jest krótszy (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat czerwonych krwinek lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u dorosłych i dzieci przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwwskrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZZG, ZP i profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla

20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 24 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund. U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund. W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnika PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9). Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Program badań klinicznych dotyczących rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W głównym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ROCKET AF

14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwaritmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban był równoważny warfarynie w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z udaru mózgu i zatorowości systemowej poza OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania otrzymujących leczenie, udar bądź zatorowość systemowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% na rok) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,79; 95% CI: 0,66-0,96; $p < 0,001$ dla równoważności). Pośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT (w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (2,12% na rok) i u 306 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,42% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,88; 95% CI: 0,74-1,03; $p < 0,001$ dla równoważności; $p = 0,117$ dla nadrzędności). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT są przedstawione w tabeli 4.

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

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz tabela 5).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	Analizy ITT skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową		
	rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek)	warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Dawka terapeutyczna	Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zgon z przyczyn naczyniowych i zawał mięśnia sercowego	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221

Populacja badana	Analizy ITT skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową		
Dawka terapeutyczna	rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Zatorowość obwodowa niedotyczająca OUN	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Zawał mięśnia sercowego	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabela 5: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową ^{a)}		
Dawka terapeutyczna	rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Duże i inne niż duże klinicznie istotne krwawienia	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Poważne krwawienia	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Zgon z powodu krwawienia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krwawienie do ważnych narządów*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Krwotok śródczaszkowy*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową^{a)}		
Dawka terapeutyczna	rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfuzja 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi całkowitej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Inne niż duże klinicznie istotne krwawienia	1185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa, poddawana leczeniu

* nominalnie istotne

Poza badaniem III fazy, ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, porejestacyjne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem pojedynczej grupy badanej i metody otwartej próby (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowozatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średni wynik CHADS2 wyniósł 1,9, a dla i HAS-BLED był równy 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Przypadki dużego krwawienia wystąpiły ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjentolat. Krwotok zakończony zgonem zgłoszono ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,2 na 100 pacjentolat, a krwawienie śródczaszkowe ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,4 na 100 pacjentolat. Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,8 na 100 pacjentolat.

Te obserwacje poczynione w warunkach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban przepisano w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Częstość zdarzeń udaru niedokrwinnego wyniosła 0,70 (95% CI 0,44-1,13) na 100 pacjentolat. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 pacjentolat wynoszącą 0,43 (95% CI 0,31-0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65-1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31-0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25-0,65) w przypadku innych krwawień.

Pacjenci poddawani kardiowersji

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

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu

Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) zostało przeprowadzone z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani byli PCI z założeniem stentu z powodu pierwotnych zmian miażdżycowych w celu porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch schematów leczenia rywaroksabanem oraz jednego VKA. Pacjenci byli losowo przydzielani w schemacie 1:1:1 na okres 12 miesięcy leczenia. Pacjenci z wywiadem udaru lub TIA zostali wykluczeni.

Pierwsza grupa otrzymywała 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y₁₂. Druga grupa otrzymywała 2,5 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę razem z podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT, np. kłopidogrel 75 mg [lub inny inhibitor P2Y₁₂] w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego [ASA]) przez 1, 6 lub 12 miesięcy a następnie 15 mg rywaroksabanu (lub 10 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-49 ml/min) raz na dobę z w skojarzeniu z małą dawką ASA. Trzecia grupa otrzymywała dostosowaną dawkę VKA razem z DAPT przez okres 1,6 lub 12 miesięcy a następnie dostosowaną dawkę VKA w skojarzeniu z małą dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie incydenty krwawień, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001 odpowiednio).

Drugorzędowy punkt końcowy (połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczące zmniejszenie istotnych klinicznie incydentów krwawień w porównaniu do schematu VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową którzy poddani zostali PCI z założeniem stentu.

Podstawowym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące skuteczności (w tym zaburzenia zakrzepowo-zatorowe) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych dotyczących rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZZG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.

Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) dodatkowo została

przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3449 pacjentów z ostrą ZŻG było badanych w celu leczenia ZŻG i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

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

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

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikami ryzyka wynoszącym 0,67 (95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$

dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

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

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

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

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

Populacja badana	4832 pacjentów z objawową ostrą ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	rywaroksaban^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 419	enoksaparyna/VKA^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 413
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0026$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2);
współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

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

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75);
współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne

krwawienia) analizy zbiorczej, była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,771 ((95% CI: 0,614–0,967), nominalna wartość $p = 0,0244$).

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

Tabela 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Extension

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

a) rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

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

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

Populacja badana	3396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1107	rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem / Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

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

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez raka w wywiadzie z czterech krajów, przepisano rywaroksaban w celu leczenia lub zapobiegania ŻŻG i ZP. Częstość zdarzeń na 100 pacjentolat dla objawowych/objawowych klinicznie ŻChZZ/zdarzeń zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wahała się od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11-2,51) w Niemczech. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 paciento-lat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23-0,42) dla krwawienia wewnątrznaczaskowego, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) w przypadku innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

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

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

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

decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

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

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

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

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

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

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	Produkt porównawczy N=162*
--	--------------------------------	---

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

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

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

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu sponsorowanym przez badacza, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu w postaci tabletek 20 mg z posiłkiem obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban w postaci tabletek o mocy 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku rywaroksaban w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

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

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulem do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu doustnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.

Rywaroksaban 20 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Dzieci i młodzież

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

Metabolizm i eliminacja

U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest

substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. *Bcrp* - *breast cancer resistance protein*).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek

stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

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

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

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

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

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

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

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max}. Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II. i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozgniecione tabletki

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/Aluminium pakowane w pudełka tekturowe zawierające 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych albo perforowane blistry jednodawkowe zawierające po 10 x 1 lub 100 x 1 tabletkę.

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE wyposażona w białe, nieprzezroczyste, wykonane z polipropylenu zamknięcie z nagwintowaniem ciągłym i uszczelkę zgrzaną indukcyjnie z wewnętrzną powierzchnią zamknięcia. Opakowanie zawierające 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Rozgniatanie tabletek

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/040-053

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane
Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 15 mg tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda 20 mg tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 15 mg tabletka powlekana zawiera 20,92 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.
Każda 20 mg tabletka powlekana zawiera 27,90 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Rivaroxaban Accord 15 mg: czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL” z jednej strony i „2” z drugiej strony
Rivaroxaban Accord 20 mg: ciemnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL3” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

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

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

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

	Okres	Schemat dawkowania	Łączna dawka dobową
Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

Opakowanie produktu Rivaroxaban Accord rozpoczynające leczenie na 4 tygodnie jest przeznaczone dla pacjentów zmieniających przyjmowanie 15 mg dwa razy na dobę na 20 mg raz na dobę od 22 dnia i kolejnych (patrz punkt 6.5).

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, gdzie podjęto decyzję o przyjmowaniu 15 mg raz na dobę od dnia 22 i następnych, dostępne są inne opakowania tabletek powlekanych zawierające po 15 mg (patrz schemat dawkowania w punkcie „Szczególne grupy pacjentów” poniżej).

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

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na rywaroksaban
W przypadku pacjentów leczonych na ZZG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rivaroxaban Accord, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na rywaroksaban wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu rywaroksabanu. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego rywaroksabanu i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$.

Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania produktu Rivaroxaban Accord wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

- Do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko, jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Opakowania rozpoczynającego leczenie produktem Rivaroxaban Accord nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt Rivaroxaban Accord przyjmuje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek

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

Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

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

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

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

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

Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

podczas leczenia rywaroksabanem.

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

Pacjenci z protezami zastawek

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

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

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

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednocześnie stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwwkrzepliwie w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg lub 20 mg w takich sytuacjach.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrżoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxaban Accord 15/20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.

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

Stosowanie produktu Rivaroxaban Accord należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa

się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) / inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.

Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.

Zastosowanie kłpidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, istnieje możliwość występowania podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszane działanie na płytki krwi. W badaniach klinicznych

podczas jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem we wszystkich grupach leczenia obserwowano numerycznie wyższy odsetek poważnych i innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień.

Warfaryna

Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rywaroksaban ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano działania niepożądane takie jak: omdlenia (częstość: nieznana) i zawroty głowy (częstość: często) (patrz punkt 4.8).

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobową i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZu pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Leczenie ŻŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat*** [#]

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.

** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiał				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A ,			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W związku ze stosowaniem rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanetu alfa). W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2).

Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Protaminy siarczan i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresy u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8-16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18-30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.

U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16-36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n=22$) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnika PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnika PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnika PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.

Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3449 pacjentów z ostrą ŻŻG było badanych w celu leczenia ŻŻG i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ŻŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ŻŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy mieli zakończone 6 lub 12 miesięcy leczenie zakrzepicy żył głębokich w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

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

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową ŻŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ŻŻG lub ZP niezakończonych zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Dawkę 20 mg rywaroksabanu raz na dobę i dawkę 10 mg rywaroksabanu raz na dobę porównano z dawką 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ŻŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonych zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 4) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 (95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein DVT

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

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.

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

W badaniu Einstein PE (patrz tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p=0,0026$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749–1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominalna wartość $p=0,275$). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,082$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein PE

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

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0026$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2);
współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684)

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 6).

Tabela 6: Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein DVT i Einstein PE

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

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

b) enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75);
współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

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

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 7) rywaroksaban był lepszy w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

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

Populacja badana	1197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
	rywaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesięcy N = 602	placebo 6 lub 12 miesięcy N = 594
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawrotowa ZP	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 8) zarówno rywaroksaban w dawce 20 mg, jak i rywaroksaban w dawce 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę i dawką 10 mg rywaroksabanu raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych dawką 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 8: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	3396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1107	rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1 131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartyłowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem / zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

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

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności

nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W nieinterwencyjnym badaniu przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia, z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez raka w wywiadzie z czterech krajów, przepisano rywaroksaban w celu leczenia lub zapobiegania ŻŻG i ZP. Częstość zdarzeń na 100 pacjentolat dla objawowych/objawowych klinicznie ŻChZZ/zdarzeń zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wahała się od 0,64 (95% CI 0,40-0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11-2,51) w Niemczech. Krwawienia prowadzące do hospitalizacji występowały z częstością zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23-0,42) dla krwawienia wewnątrznaczaskowego, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) w przypadku innych krwawień.

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

W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu sponsorowanym przez badacza, z zaślepieniem orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież

Opakowanie rozpoczynające leczenie Rivaroxaban Accord jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo / z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu w postaci tabletek 20 mg z posiłkiem obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban w postaci tabletek o mocy 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę

w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku rywaroksaban w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

Dla skrajnych wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban Accord u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując rivaroxaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność

między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Opakowanie rozpoczynające leczenie Rivaroxaban Accord jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozgniecione tabletki

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia:

Przezroczyste blistry z PVC/Aluminium w opakowaniu typu „portfelik” zawierające 49 tabletek powlekanych:

42 tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 15 mg i 7 tabletek powlekanych Rivaroxaban Accord

20 mg

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

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

Rozgniatanie tabletek

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/039

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp. z o. o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12 14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holandia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- ♦ na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- ◆ w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Rivaroxaban Accord, przed wprowadzeniem produktu do obrotu. Zestaw materiałów edukacyjnych ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Rivaroxaban Accord oraz przedstawienie wytycznych jak postępować z tym ryzykiem. Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla przepisujących lek
- Kartę Pacjenta [tekst jest częścią Aneksu III].

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść oraz format wytycznych dla lekarzy wraz z planem ich komunikacji z narodowymi właściwymi władzami przed rozpoczęciem dystrybucji materiałów edukacyjnych.

Wytyczne dla przepisujących lek powinny zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

- Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonej na większe ryzyko krwawienia
- Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w populacjach ryzyka
- Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z lub na rywaroksaban
- Konieczności przyjmowania tabletek 15 mg oraz 20 mg razem z jedzeniem
- Postępowanie w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego
- Zastosowania i interpretacja wyników testów krzepnięcia
- Zalecenie, aby wszyscy pacjenci otrzymali informację na temat:
 - Przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
 - Konieczności przyjmowania tabletek 15 mg oraz 20 mg z jedzeniem
 - Konieczności noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta, która jest dołączona do każdego opakowania
 - Konieczności informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Rivaroxaban Accord w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu lub innemu zabiegowi inwazyjnemu.

Podmiot odpowiedzialny dostarczy Kartę Pacjenta, której tekst jest częścią Aneksu III, w każdym opakowaniu produktu leczniczego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA DAWKI 2,5 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych
10 × 1 tabletka powlekana
100 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/001-008

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (10 × 1 TABLETKA, 100 × 1 TABLETKA) DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 2,5 MG (OPAKOWANIE KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 14 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA
DAWKI 2,5 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/009-011 (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA DAWKI 10 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 tabletek powlekanych
10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 × 1 tabletka powlekana
100 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/012-020

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (10 × 1 TABLETKA, 100 × 1 TABLETKA) DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 10 MG (OPAKOWANIE KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 14 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA
DAWKI 10 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/021-023 (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 10 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA DAWKI 15 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
48 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 × 1 tabletki powlekana
100 × 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/024-035

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (10 × 1 TABLETKA, 100 × 1 TABLETKA) DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 15 MG (OPAKOWANIE KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 14 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
Śr.
Czw.
Pt.
sob.
Ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA
DAWKI 15 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/036-038 (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 15 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA DAWKI 20 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 × 1 tabletka powlekana
100 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/040-050

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (10 × 1 TABLETKA, 100 × 1 TABLETKA) DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 20 MG (OPAKOWANIE KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 14 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA
DAWKI 20 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/051-053 (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 20 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO
LECZENIE (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH
20 MG) (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda czerwona tabletka powlekana przeznaczona na 1., 2. i 3. tydzień zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda ciemnoczerwona tabletka powlekana przeznaczona na 4. tydzień zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanyymi zawiera:
42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu.
7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Opakowanie rozpoczynające leczenie

Opakowanie rozpoczynające leczenie przeznaczone jest tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.

DAWKOWANIE:

Dzień 1 do 21: jedna tabletka 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka 15 mg wieczorem) razem z jedzeniem

Od dnia 22: jedna tabletka 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia) razem z jedzeniem

Dzień 1 do 21: 1 tabletka 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka 15 mg wieczorem) razem z jedzeniem

Od dnia 22: 1 tabletka 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia) razem z jedzeniem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1488/039

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ROZPOCZYNAJĄCE LECZENIE TYPU „PORTFELIK” (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH 20 MG) (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda czerwona tabletka powlekana przeznaczona na 1., 2. i 3. tydzień zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda ciemnoczerwona tabletka powlekana przeznaczona na 4. tydzień zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi zawiera:
42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu.
7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Opakowanie rozpoczynające leczenie

Opakowanie rozpoczynające leczenie przeznaczone jest tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.

Dzień 1 do 21: 1 tabletka 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka 15 mg wieczorem) razem z jedzeniem

Od dnia 22: 1 tabletka 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia) razem z jedzeniem

DAWKA i SCHEMAT DAWKOWANIA:

Dzień 1 do 21: Jedna tabletka 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka 15 mg wieczorem)

Od dnia 22: Jedna tabletka 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia)

Rozpoczęcie leczenia Rivaroxaban Accord 15 mg dwa razy na dobę

Kontynuacja leczenia Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę

W celu kontynuacji leczenia należy skonsultować się z lekarzem

Pierwsze 3 tygodnie

Od 4. tygodnia

Przyjmować z jedzeniem.

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rozpoczęcie leczenia

15 mg

Dwa razy na dobę

Data rozpoczęcia

TYDZIEŃ 1, TYDZIEŃ 2, TYDZIEŃ 3

DZIEŃ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Piktogram słońca

Piktogram księżyca

Zmiana dawkowania

Rivaroxaban Accord 20 mg

20 mg

Raz na dobę

Przyjmowana o tej samej porze każdego dnia

Data zmiany dawkowania

TYDZIEŃ 4

DZIEŃ 22 DZIEŃ 23 DZIEŃ 24 DZIEŃ 25 DZIEŃ 26 DZIEŃ 27 DZIEŃ 28

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO LECZENIE W OPAKOWANIU TYPU „PORTFELIK” (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH 20 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

KARTA PACJENTA

Karta Pacjenta

Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)

Rivaroxaban Accord **10 mg** (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)

Rivaroxaban Accord **15 mg** (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)

Rivaroxaban Accord **20 mg** (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)

- ♦ **Kartę należy zawsze przechowywać przy sobie**
- ♦ **Kartę należy pokazywać przed leczeniem każdemu lekarzowi lub dentyście**

Jestem poddawany(-na) leczeniu przeciwzakrzepowemu lekiem Rivaroxaban Accord (rywaroksaban).

Imię i nazwisko:

Adres:

Data urodzenia:

Masa ciała:

Inne leki lub choroby:

W nagłym przypadku należy powiadomić:

Imię i nazwisko lekarza:

Telefon lekarza:

Pieczętka lekarza:

Należy również powiadomić:

Imię i nazwisko:

Telefon:

Pokrewieństwo:

Informacja dla lekarza:

- ♦ Wskaźnik INR nie jest właściwy do pomiaru aktywności przeciwzakrzepowej leku Rivaroxaban Accord i z tego powodu INR nie może służyć do monitorowania leczenia lekiem Rivaroxaban Accord.

Co należy wiedzieć o leku Rivaroxaban Accord?

- ♦ Lek Rivaroxaban Accord rozrzedza krew, dzięki czemu zapobiega powstawaniu niebezpiecznych zakrzepów krwi.
- ♦ Lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W celu zapewnienia najlepszej ochrony przed powstaniem zakrzepów krwi, nigdy **nie należy pomijać dawki**.
- ♦ Nie przerywać przyjmowania leku Rivaroxaban Accord bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepów krwi może się zwiększyć.
- ♦ Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivaroxaban Accord należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- ♦ Należy poinformować lekarza, że pacjent przyjmuje lek Rivaroxaban Accord przed każdą operacją lub zabiegiem inwazyjnym.

Kiedy należy zasięgnąć porady lekarza?

Podczas przyjmowania leków rozrzedzających krew, takich jak Rivaroxaban Accord, ważne jest, aby być świadomym możliwych działań niepożądanych.

Krwawienie jest najczęstszym działaniem niepożądanym. Nie rozpoczynać przyjmowania leku Rivaroxaban Accord bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, jeśli pacjent wie, że jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u

pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe krwawienia, takie jak wymienione poniżej:

- ◆ ból,
- ◆ obrzęk lub dyskomfort,
- ◆ ból głowy, zawroty głowy lub osłabienie,
- ◆ nadmierna skłonność do powstawania siniaków, krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł oraz ze skaleczeń, które nie ustają przez długi czas,
- ◆ krwawienie miesiączkowe lub krwawienie z pochwy o większym nasileniu niż normalnie,
- ◆ krew w moczu która może dać różowe lub brązowe zabarwienie moczu, czerwone lub czarne zabarwienie stolca,
- ◆ odkrztuszanie krwi lub wymiotowanie krwią lub treścią przypominającą fusy od kawy.

Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord?

- ◆ W celu zapewnienia optymalnej ochrony lek Rivaroxaban Accord
 - 2,5 mg można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia
 - 10 mg można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia
 - 15 mg trzeba przyjmować z jedzeniem
 - 20 mg trzeba przyjmować z jedzeniem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletki powlekane *rywaroksaban*

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord
3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje

Pacjentowi podano lek Rivaroxaban Accord, ponieważ

- zdiagnozowano u niego ostry zespół wieńcowy (stan obejmujący zawał serca i niestabilną dławicę piersiową, ostry ból w klatce piersiowej) oraz stwierdzono podwyższone stężenie biomarkerów sercowych.

Lek Rivaroxaban Accord zmniejsza u osób dorosłych ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca lub zmniejsza ryzyko śmierci z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

Lek Rivaroxaban Accord nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również:

- kwasu acetylosalicylowego lub
- kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu lub tyklopidyny.

lub

- zdiagnozowano u niego duże ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi ze względu na chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych, która powoduje objawy. Lek Rivaroxaban Accord zmniejsza u osób dorosłych ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi (zdarzenia zakrzepowe na podłożu miażdżycowym).

Lek Rivaroxaban Accord nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również kwasu acetylosalicylowego. W niektórych przypadkach, jeśli pacjent otrzymuje lek Rivaroxaban Accord po zabiegu udrożnienia zwężonej lub zamkniętej tętnicy kończyny dolnej w celu przywrócenia przepływu krwi, lekarz może przepisać pacjentowi również kłopidogrel, aby przyjmował go przez krótki czas dodatkowo do kwasu acetylosalicylowego.

Lek Rivaroxaban Accord zawiera substancję czynną rywaroksaban i należy do grupy zwanej lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord

Kiedy nie przyjmować leku Rivaroxaban Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ostry zespół wieńcowy i miał uprzednio krwawienie lub zakrzep krwi w mózgu (udar mózgu),
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych i wcześniej wystąpiło u niego krwawienie w mózgu (udar) lub doszło do zablokowania małych tętnic dostarczających krew do tkanek w głębokich strukturach mózgu (udar zatokowy) lub jeśli pacjent miał uprzednio zakrzep krwi w mózgu (udar mózgu niedokrwienny, niezatokowy) w ciągu ostatniego miesiąca),
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie wolno stosować **leku Rivaroxaban Accord**, a także należy **poinformować lekarza**, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivaroxaban Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Rivaroxaban Accord nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi niż kwas acetylosalicylowy i tyklopidyna, lekami hamującymi krzepnięcie krwi, takimi jak prasugrel lub klidogrelem/tikagrelor.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Rivaroxaban Accord

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
 - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
 - przyjmowanie innych leków zapobiegających krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy (patrz punkt „Lek Rivaroxaban Accord a inne leki”),
 - zaburzenia krzepnięcia krwi,
 - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku), lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
 - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat,
 - jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg,
 - choroba wieńcowa z ciężką objawową niewydolnością serca,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien

powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia. Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- należy bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Rivaroxaban Accord w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):
 - bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Rivaroxaban Accord przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza
 - ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież

Lek Rivaroxaban Accord nie jest zalecany dla osób w wieku poniżej 18 lat. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Lek Rivaroxaban Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
- ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
- niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
- niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol, prasugrel i tikagrelor (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)),
- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
- dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być nasilone. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub jelit, może on zastosować leczenie zapobiegające powstaniu owrzodzenia.

- Jeśli pacjent przyjmuje

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji,
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może

być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować lek Rivaroxaban Accord oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Rivaroxaban Accord, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rivaroxaban Accord może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Rivaroxaban Accord zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek należy zażyć

Zalecana dawka to jedna tabletkę 2,5 mg dwa razy na dobę. Lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia (na przykład jedną tabletkę rano i jedną wieczorem). Lek ten należy przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Rivaroxaban Accord. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem. W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord przez zgłębnik żołądkowy.

Lek Rivaroxaban Accord nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek.

Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Jeśli pacjent otrzymuje lek Rivaroxaban Accord po ostrym zespole wieńcowym, lekarz może również zlecić także przyjmowanie tyklopidyny.

Jeśli pacjent otrzymuje lek Rivaroxaban Accord po zabiegu udrożnienia zwężonej lub zamkniętej tętnicy kończyny dolnej w celu przywrócenia przepływu krwi, lekarz może przepisać pacjentowi również kłopidogrel, aby przyjmował go przez krótki czas dodatkowo do kwasu acetylosalicylowego.

Lekarz powie pacjentowi, jaką dawkę tych leków ma przyjmować (zazwyczaj 75 do 100 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę lub dawkę dobową 75 do 100 mg kwasu acetylosalicylowego plus dawkę dobową 75 mg kłopidogrelu lub standardową dawkę dobową tyklopidyny).

Kiedy rozpocząć przyjmowanie leku Rivaroxaban Accord

Leczenie lekiem Rivaroxaban Accord po ostrym zespole wieńcowym należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji ostrego zespołu wieńcowego, najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w

momencie, gdy pozajelitowe (poprzez wstrzyknięcie) leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

Lekarz powie pacjentowi, kiedy należy rozpocząć leczenie lekiem Rivaroxaban Accord, jeśli zdiagnozowano u niego chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych.

Lekarz zdecyduje jak długo należy kontynuować leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivaroxaban Accord

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Rivaroxaban Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Rivaroxaban Accord zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Rivaroxaban Accord

Nie przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent pominął dawkę, powinien przyjąć następną dawkę w ustalonym czasie.

Przerwanie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord

Lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować regularnie i przez czas zalecany przez lekarza.

Nie wolno przerywać stosowania leku Rivaroxaban Accord bez uprzedniego porozumienia z lekarzem. W przypadku przerwania przyjmowania tego leku może zwiększyć się ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca, udaru lub śmierci z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, lek Rivaroxaban Accord może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Oznaki krwawienia:**
- krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
- długie lub nadmierne krwawienie,
- nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanej przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Oznaki ciężkich reakcji skórnych:

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia krwi i ogólnoustrojowe (zespół DRESS). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka ((mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów).

Oznaki poważnych reakcji alergicznych

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi. Częstość występowania tych ciężkich działań uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować błądność skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- ból żołądka, niestrawność, uczucie mdłości (nudności) lub wymioty, zaparcie, biegunka,
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu),
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy,
- wysypka, swędzenie skóry,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka.

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- krwawienie do mięśni,
- cholestaza (zastój żółci), zapalenie wątroby w tym uszkodzenie komórek wątroby,
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką),
- obrzęk miejscowy,
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 pacjentów)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych krwinek, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

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

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego zarówno na pudełku tekturowym po: Termin ważności, jak i na każdym blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Rozgniecione tabletki

Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivaroxaban Accord

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Sodu laurylosiarczan (E487)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Rivaroxaban Accord i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 2,5 mg są jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL4” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord pakowane są w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium, które są dostępne w następujących wielkościach:

- blistry zawierające 28, 56, 98, 100, 168 lub 196 tabletek,
- perforowane blistry jednodawkowe zawierające 10 × 1 tabletkę lub 100 × 1 tabletkę.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord dostępne są także w butelkach z HDPE zawierających 30, 90 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o. o.

ul. Lutomska 50

95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca

08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht

Holandia

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletki powlekane *rywaroksaban*

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord
3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Rivaroxaban Accord zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, aby

- zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach, po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego. Lekarz przepisał ten lek, gdyż po operacji ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi jest zwiększone.
- leczyć zakrzepy krwi w żyłach w nogach (zakrzepica żył głębokich) oraz naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i (lub) płuc.

Lek Rivaroxaban Accord należy do grupy zwanej *lekami przeciwzakrzepowymi*. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord

Kiedy nie przyjmować leku Rivaroxaban Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie wolno stosować leku Rivaroxaban Accord, a także należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivaroxaban Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Rivaroxaban Accord

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
 - umiarkowana lub ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
 - przyjmowanie innych leków zapobiegających krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), podczas zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy (patrz punkt „Lek Rivaroxaban Accord a inne leki”),
 - zaburzenia krzepnięcia krwi,
 - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku), lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
 - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- należy bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Rivaroxaban Accord w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- Jeśli w trakcie zabiegu chirurgicznego u pacjenta planowane jest wykonanie nakłucia lędźwiowego lub założenie cewnika do kręgosłupa (np. w celu wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub w celu zmniejszenia bólu):
 - trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Rivaroxaban Accord w ściśle określonym czasie,
 - należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: drętwienie, osłabienie nóg, zaburzenia w oddawaniu stolca lub czynności pęcherza moczowego, ponieważ w takim przypadku konieczne jest natychmiastowe leczenie.

Dzieci i młodzież

Lek Rivaroxaban Accord nie jest zalecany dla osób w wieku poniżej 18 lat. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Lek Rivaroxaban Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
- ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
- niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
- niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
- dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być nasilone, jeśli stosuje się jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zdecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej.

Jeśli pacjent przyjmuje:

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji,
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być zmniejszone. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Rivaroxaban Accord oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Rivaroxaban Accord, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rivaroxaban Accord może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Rivaroxaban Accord zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek należy zażyć

- W celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach, po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego
Zalecana dawka to jedna tabletkę Rivaroxaban Accord 10 mg przyjmowana raz na dobę.
- W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach w nogach, zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc i do zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi.
Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepów krwi, zalecana dawka to jedna tabletkę 10 mg raz na dobę lub jedna tabletkę 20 mg raz na dobę. Lekarz przepisał pacjentowi lek Rivaroxaban Accord 10 mg raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.

Lek Rivaroxaban Accord może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Rivaroxaban Accord. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem.

W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord przez zgłąbnyk żołądkowy.

Kiedy zażyć lek Rivaroxaban Accord

Należy przyjmować jedną tabletkę każdego dnia do chwili, gdy lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia.

Najlepiej przyjmować tabletkę o stałej porze każdego dnia, gdyż wtedy łatwiej jest o tym pamiętać.

Lekarz zadecyduje jak długo należy kontynuować leczenie.

W celu zapobiegania zakrzepom krwi w żyłach w nogach po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego:

Pierwszą tabletkę należy zażyć w czasie od 6 do 10 godzin po zabiegu chirurgicznym.

U pacjentów po dużym zabiegu chirurgicznym stawu biodrowego leczenie trwa zwykle 5 tygodni.

U pacjentów po dużym zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego leczenie trwa zwykle 2 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivaroxaban Accord

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Rivaroxaban Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Rivaroxaban Accord zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Rivaroxaban Accord

Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawkę należy zażyć tabletkę jak tylko pacjent sobie przypomni. Kolejną tabletkę należy przyjąć następnego dnia, a potem przyjmować tabletki tak jak zwykle, jeden raz na dobę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord

Nie przerywać stosowania leku Rivaroxaban Accord bez uprzedniej rozmowy z lekarzem, ponieważ lek Rivaroxaban Accord zapobiega wystąpieniu ciężkiej choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, lek Rivaroxaban Accord może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Oznaki krwawienia:

- Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
- długie lub nadmierne krwawienie,
- nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanym przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Oznaki ciężkich reakcji skórnych:

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia krwi i ogólnoustrojowe (zespół DRESS). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów).

Oznaki poważnych reakcji alergicznych

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności w przełykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi. Częstość występowania tych ciężkich działań uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i duże krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- gorączka,
- ból żołądka, niestrawność, uczucie mdłości (nudności) lub wymioty, zaparcie, biegunka,
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu),
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy,

- wysypka, swędzenie skóry,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza).

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- krwawienie do mięśni,
- cholestaza (zastój żółci), zapalenie wątroby w tym uszkodzenie komórek wątroby,
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką),
- obrzęk miejscowy,
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 pacjentów)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych krwinek, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (*zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności i na każdym blisterze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Rozgniecione tabletki

Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivaroxaban Accord

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Sodu laurylosiarczan (E487)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Rivaroxaban Accord i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 10 mg są jasnoróżowe lub różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL1” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord pakowane są w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium, które są dostępne w następujących wielkościach:

- blistry zawierające 5, 10, 14, 28, 30, 98 lub 100 tabletek,
- perforowane blistry jednodawkowe zawierające 10 × 1 tabletka lub 100 × 1 tabletka.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord dostępne są także w butelkach z HDPE zawierających 30, 90 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o. o.

ul. Lutomska 50

95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holandia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane

rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord
3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Rivaroxaban Accord zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, aby:

- zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie pacjenta, jeśli u pacjenta występuje forma nieregularnego rytmu pracy serca zwana migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.
- leczyć zakrzepy krwi w żyłach w nogach (zakrzepica żył głębokich) oraz naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i (lub) płuc.

Lek Rivaroxaban Accord stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała 30 kg lub więcej, aby:

- leczyć zakrzepy krwi i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc, po trwającym co najmniej 5 dni leczeniu początkowym wstrzykiwanymi lekami stosowanymi w leczeniu zakrzepów krwi.

Lek Rivaroxaban Accord należy do grupy zwanej lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord

Kiedy nie przyjmować leku Rivaroxaban Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie wolno stosować **leku Rivaroxaban Accord**, a także należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivaroxaban Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Rivaroxaban Accord

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
 - ciężka choroba nerek w przypadku dorosłych oraz umiarkowana lub ciężka choroba nerek w przypadku dzieci i młodzieży, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
 - zaburzenia krzepnięcia krwi,
 - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy (patrz punkt „Lek Rivaroxaban Accord a inne leki”),
 - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku), lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
 - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord. Lekarz zdecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- należy bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Rivaroxaban Accord w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):

- bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Rivaroxaban Accord przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza,
- ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież

Lek Rivaroxaban Accord **nie jest zalecany dla dzieci o masie ciała poniżej 30 kg**. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku Rivaroxaban Accord u dzieci i młodzieży we wskazaniach dla dorosłych.

Lek Rivaroxaban Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
- ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
- niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
- niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
- dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być nasilone. Lekarz zdecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej.

- Jeśli pacjent przyjmuje

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji,
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być zmniejszone. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Rivaroxaban Accord oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Rivaroxaban Accord, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania leku Rivaroxaban Accord pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rivaroxaban Accord może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Rivaroxaban Accord zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować w czasie jedzenia. Tabletkę(-ki) należy połknąć, najlepiej popijając wodą.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Rivaroxaban Accord. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem. Po takiej mieszance należy niezwłocznie spożyć posiłek.

W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord przez zgłębnik żołądkowy.

Ile tabletek należy zażyć

- Dorośli

- W zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie
Zalecana dawka to jedna tabletka Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę.
Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki Rivaroxaban Accord 15 mg raz na dobę.

Jeśli u pacjenta konieczna jest procedura udrożnienia naczyń krwionośnych w sercu (nazywana przezskórną interwencją wieńcową – PCI z założeniem stentu) to istnieją ograniczone dowody na zmniejszenie dawki do jednej tabletki Rivaroxaban Accord 15 mg raz na dobę (lub jednej tabletki Rivaroxaban Accord 10 mg raz na dobę w przypadku zaburzenia czynności nerek) w skojarzeniu z lekiem przeciwplatecznym takim jak kłopidogrel.

- W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach w nogach, zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc i do zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi
Zalecana dawka to jedna tabletka Rivaroxaban Accord 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie.
Do leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna tabletka Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę.
Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepów krwi, lekarz może zdecydować o kontynuacji leczenia, stosując jedną tabletkę 10 mg raz na dobę lub jedną tabletkę 20 mg raz na dobę.
Jeśli u pacjenta występują choroby nerek i przyjmuje jedną tabletkę Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do jednej tabletki Rivaroxaban Accord 15 mg raz na dobę, jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstawania kolejnych zakrzepów krwi.

- Dzieci i młodzież

Dawka leku Rivaroxaban Accord zależy od masy ciała i będzie obliczona przez lekarza.

- Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży **o masie ciała od 30 kg do poniżej 50 kg** to jedna tabletka **Rivaroxaban Accord 15 mg** raz na dobę.
- Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży **o masie ciała 50 kg lub więcej** to jedna tabletka **Rivaroxaban Accord 20 mg** raz na dobę.

Każdą dawkę Rivaroxaban Accord należy przyjmować podczas posiłku, popijając napojem (np. wodą lub sokiem). Tabletki należy przyjmować codziennie o mniej więcej tej samej porze. Należy pomyśleć o ustawieniu alarmu przypominającego.

Dla rodziców lub opiekunów: należy obserwować dziecko aby być pewnym, że przyjęło całą dawkę.

Dawka leku Rivaroxaban Accord jest uzależniona od masy ciała, dlatego ważne jest, aby przychodzić na umówione wizyty do lekarza, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od zmiany wagi.

Nigdy nie dostosowywać dawki samodzielnie. W razie potrzeby lekarz dostosuje dawkę.

Nie dzielić tabletki, aby uzyskać części dawki tabletki. Jeśli konieczna jest mniejsza dawka, należy zastosować lek zawierający rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny na rynku. Dla dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować lek w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Jeśli zawiesina doustna nie jest dostępna, można rozgnieść tabletkę Rivaroxaban Accord i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed przyjęciem. Po tej mieszaninie należy spożyć posiłek. W razie potrzeby lekarz może również podać rozgniecioną tabletkę przez zgłąbnik żołądkowy.

W przypadku wyplucia dawki lub wymiotów

- krócej niż 30 minut od przyjęcia leku Rivaroxaban Accord, należy przyjąć nową dawkę.
- dłużej niż 30 minut od przyjęcia leku Rivaroxaban Accord, **nie** przyjmować nowej dawki. W takim przypadku następną dawkę Rivaroxaban Accord należy przyjąć o zwykłej porze.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wielokrotnego wypluwania dawki lub wymiotów po przyjęciu leku Rivaroxaban Accord.

Kiedy zażyć lek Rivaroxaban Accord

Tabletkę(-ki) należy przyjmować każdego dnia do chwili, gdy lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia.

Najlepiej przyjmować tabletkę(-ki) o stałej porze każdego dnia, gdyż wtedy łatwiej jest o tym pamiętać.

Lekarz podejmie decyzję, jak długo pacjent ma kontynuować leczenie.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie:

Jeśli praca serca wymaga przywrócenia prawidłowego rytmu za pomocą zabiegu kardiowersji, lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować w czasie zaleconym przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivaroxaban Accord

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Rivaroxaban Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Rivaroxaban Accord zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Rivaroxaban Accord

- Dorośli, dzieci i młodzież

- Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 20 mg lub jedną tabletkę 15 mg raz na dobę i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej zażyć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż jednej tabletki w ciągu jednego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną tabletkę należy przyjąć następnego dnia, a potem przyjmować jedną tabletkę raz na dobę.

- Dorośli
- Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 15 mg dwa razy na dobę i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż dwie tabletki 15 mg w ciągu jednego dnia. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę, może przyjąć dwie tabletki 15 mg w tym samym czasie, aby uzyskać łącznie dwie tabletki (30 mg) przyjęte w ciągu jednego dnia. Następnego dnia należy kontynuować przyjmowanie jednej tabletki 15 mg dwa razy na dobę.

Przerwanie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord

Nie wolno przerywać stosowania leku Rivaroxaban Accord bez uprzedniego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek Rivaroxaban Accord leczy i zapobiega wystąpieniu ciężkich chorób.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, lek Rivaroxaban Accord może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Oznaki krwawienia:**
 - Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
 - długie lub nadmierne krwawienie,
 - nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanej przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Oznaki ciężkich reakcji skórnych

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia krwi i ogólnoustrojowe (zespół DRESS). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów).

Oznaki ciężkich reakcji alergicznych

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności w przełykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi. Częstość występowania tych ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych u dorosłych, dzieci i młodzieży:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować błądność skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- ból żołądka, niestrawność, uczucie mdłości (nudności) lub wymioty, zaparcie, biegunka,
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu),
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy,
- wysypka, swędzenie skóry,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka.

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- krwawienie do mięśni,
- cholestaza (zastój żółci), zapalenie wątroby w tym uszkodzenie komórek wątroby,
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką),
- obrzęk miejscowy,
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 pacjentów)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych krwinek, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

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

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Ogólnie działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych lekiem Rivaroxaban Accord były podobne pod względem rodzaju do tych obserwowanych u dorosłych i miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból głowy
- gorączka
- krwawienie z nosa, wymioty

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- szybkie bicie serca
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny (barwnika żółciowego)
- małopłytkowość (mała liczba płytek, które są komórkami pomagającymi w krzepnięciu krwi)
- nadmierne krwawienie miesiączkowe

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie podkategorii bilirubiny (bilirubiny bezpośredniej, barwnika żółciowego).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: Termin ważności i na każdym blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Rozgniecione tabletki

Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivaroxaban Accord

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletki powlekana zawiera 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Rivaroxaban Accord i co zawiera opakowanie

Rivaroxaban Accord 15 mg: czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL” z jednej strony i „2” z drugiej strony
Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 15 mg pakowane są w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium, które są dostępne w następujących wielkościach:

- blistry zawierające 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 lub 100 tabletek,
- perforowane blistry jednodawkowe zawierające 10 × 1 tabletkę lub 100 × 1 tabletkę.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 15 mg dostępne są także w butelkach z HDPE zawierających 30, 90 lub 500 tabletek.

Rivaroxaban Accord 20 mg: ciemnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL3” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 20 mg pakowane są w przezroczyste blistry z PVC/Aluminium, które są dostępne w następujących wielkościach:

- blistry zawierające 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 lub 100 tabletek,
- perforowane blistry jednodawkowe zawierające 10 × 1 tabletkę lub 100 × 1 tabletkę.

Tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 20 mg dostępne są także w butelkach z HDPE zawierających 30, 90 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta
Barcelona, 08039
Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o. o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holandia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletki powlekane
Rivaroxaban Accord 20 mg tabletki powlekane

Opakowanie rozpoczynające leczenie

Nie stosować u dzieci

rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord
3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivaroxaban Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Rivaroxaban Accord zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, aby:

- leczyć zakrzepy krwi w żyłach w nogach (zakrzepica żył głębokich) oraz naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i (lub) płuc.

Lek Rivaroxaban Accord należy do grupy zwanej lekami przeciwzakrzepowymi. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivaroxaban Accord

Kiedy nie przyjmować leku Rivaroxaban Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie stosować leku **Rivaroxaban Accord**, a także **należy poinformować lekarza**, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivaroxaban Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Rivaroxaban Accord

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
 - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
 - zaburzenia krzepnięcia krwi,
 - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy (patrz punkt „Lek Rivaroxaban Accord a inne leki”),
 - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku), lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
 - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- należy bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Rivaroxaban Accord w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):
 - bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Rivaroxaban Accord przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza,
 - ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież

Opakowanie rozpoczynające leczenie Rivaroxaban Accord **nie jest zalecane dla osób w wieku poniżej 18 lat**, ponieważ jest specjalnie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

Lek Rivaroxaban Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
- ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
- niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
- niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
- dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być nasilone. Lekarz zdecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej.

- Jeśli pacjent przyjmuje

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji,
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany, należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Rivaroxaban Accord, ponieważ działanie leku Rivaroxaban Accord może być zmniejszone. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Rivaroxaban Accord oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Rivaroxaban Accord, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania leku Rivaroxaban Accord pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rivaroxaban Accord może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać urządzeń lub maszyn.

Rivaroxaban Accord zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rivaroxaban Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Rivaroxaban Accord należy przyjmować w czasie jedzenia.
Tabletkę(-ki) należy połknąć, najlepiej popijając wodą.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Rivaroxaban Accord. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem. Po takiej mieszance należy niezwłocznie spożyć posiłek.

W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban Accord przez zgłębnik żołądkowy.

Ile tabletek należy zażyć

Zalecana dawka to jedna tabletka Rivaroxaban Accord 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Do leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna tabletka Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę.

Opakowanie rozpoczynające leczenie Rivaroxaban Accord 15 mg i 20 mg jest przeznaczone tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.

Po przyjęciu tabletek z tego opakowania leczenie będzie kontynuowane w schemacie Rivaroxaban Accord 20 mg raz na dobę po konsultacji z lekarzem.

Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do tabletki Rivaroxaban Accord 15 mg raz na dobę, jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstawania kolejnych zakrzepów krwi.

Kiedy zażyć lek Rivaroxaban Accord

Tabletkę(-ki) należy przyjmować każdego dnia do chwili, gdy lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia.

Najlepiej przyjmować tabletkę(-ki) o stałej porze każdego dnia, gdyż wtedy łatwiej jest o tym pamiętać.

Lekarz podejmie decyzję, jak długo należy kontynuować leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivaroxaban Accord

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Rivaroxaban Accord, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Rivaroxaban Accord zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Rivaroxaban Accord

- Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 15 mg dwa razy na dobę i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż dwie tabletki 15 mg w ciągu jednego dnia. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę, może przyjąć dwie tabletki 15 mg w tym samym czasie, aby uzyskać łącznie dwie tabletki (30 mg) przyjęte w ciągu jednego dnia. Następnego dnia należy kontynuować przyjmowanie jednej tabletki 15 mg dwa razy na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 20 mg raz na dobę i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej zażyć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż jednej tabletki w ciągu jednego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną tabletkę należy przyjąć następnego dnia, a potem przyjmować jedną tabletkę raz na dobę.

Przerwanie przyjmowania leku Rivaroxaban Accord

Nie wolno przerywać stosowania leku Rivaroxaban Accord bez uprzedniego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek Rivaroxaban Accord leczy i zapobiega wystąpieniu ciężkich chorób.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, lek Rivaroxaban Accord może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Oznaki krwawienia:

- Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!);
- długie lub nadmierne krwawienie,
- nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanym przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Oznaki poważnych reakcji skórnych

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia krwi i ogólnoustrojowe (zespół DRESS). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów).

Oznaki ciężkich reakcji alergicznych.

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi. Częstość występowania ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,

- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- ból żołądka, niestrawność, uczucie mdłości (nudności) lub wymioty, zaparcie, biegunka,
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu),
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy,
- wysypka, swędzenie skóry,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka,
- enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi.

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- krwawienie do mięśni,
- cholestaza (zastój żółci), zapalenie wątroby w tym uszkodzenie komórek wątroby,
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka),
- obrzęk miejscowy,
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 pacjentów)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych krwinek, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

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

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivaroxaban Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Rozgniecione tabletki

Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivaroxaban Accord

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera odpowiednio 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki leku to:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Sodu laurylosiarczan (E487)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 4000 (E1521)

Hypromeloza 2910 (współczynnik lepkości 5,1 mPa·s) (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Rivaroxaban Accord i co zawiera opakowanie

Rivaroxaban Accord 15 mg: czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL” z jednej strony i „2” z drugiej strony

Rivaroxaban Accord 20 mg: ciemnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,00 mm, z wytłoczonym napisem „IL3” z jednej strony i bez napisu z drugiej strony

Opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia:

każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi na pierwsze 4 tygodnie leczenia zawiera:

42 tabletki powlekane Rivaroxaban Accord 15 mg i 7 tabletek powlekanych Rivaroxaban Accord

20 mg w opakowaniu typu „portfelik”.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta

Barcelona, 08039

Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o. o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice, Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Hiszpania

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holandia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.