

ZAŁĄCZNIK I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 10 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 0,125 mg makrogolglicerolu hydroksystearynianu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

Jasnoczerwona, prostokątna, rozpadająca się w ustach cienka lamelka. Każda lamelka ma wymiary około 20 x 28 mm i **grubość 0,080 mm**.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych. (W przypadku pacjentów z hemodynamicznie niestabilną PE patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie VTE u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

Zalecana dawka wynosi 10 mg rywaroksabanu przyjmowanego doustnie raz na dobę. Dawkę początkową należy przyjąć 6 do 10 godzin po zabiegu, pod warunkiem ustabilizowania hemostazy.

Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjenta, które jest określone na podstawie rodzaju zabiegu ortopedycznego.

- W przypadku pacjentów poddanych poważnej operacji biodra zaleca się leczenie trwające 5 tygodni.
- W przypadku pacjentów poddanych poważnej operacji kolana zaleca się leczenie trwające 2 tygodnie.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien natychmiast przyjąć Svariya, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu raz na dobę, tak jak poprzednio.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i

Zalecana dawka w początkowym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej wynosi 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę w celu kontynuacji leczenia i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

W przypadku pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną wywołaną poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawną poważną operacją lub urazem) należy rozważyć krótki czas trwania leczenia (co najmniej 3 miesiące). W przypadku pacjentów z wywołaną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną niezwiązaną z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, niewywołaną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną lub nawracającą zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie należy rozważyć dłuższy czas trwania le

W przypadku wskazania do przedłużonego zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznego leczenia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej) zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ryzyko nawrotu DVT lub PE jest uważane za wysokie, np. u pacjentów z powikłaniami współistniejącymi lub u których wystąpił nawrót DVT lub PE podczas przedłużonej profilaktyki produktem Svarya w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie dawki 20 mg produktu Svarya raz na dobę.

Czas trwania leczenia i dobór dawki należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści płynących z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Okres	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobowa
Leczenie i profilaktyka nawracającej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Od dnia 22	20 mg raz na dobę	20 mg
Zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznej terapii zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia dawką 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1–21) pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya, aby zapewnić przyjęcie 30 mg Svarya na dobę. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o mocy 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne przyjmowanie dawki 15 mg dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia raz na dobę, pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu raz na dobę zgodnie z zaleceniami. Nie należy podwajać dawki w ciągu tego samego dnia, aby nadrobić pominiętą dawkę.

Przejsięcie z leków przeciwwzakrzepowych z grupy witaminy K (VKA) na Svarya

W przypadku pacjentów leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zapobiegania nawrotom należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Svarya, gdy INR wyniesie $\leq 2,5$.

W przypadku zmiany leczenia z VKA na Svariya, po przyjęciu Svariya wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) będą fałszywie podwyższone. INR nie jest miarodajny do oceny działania przeciwzakrzepowego Svariya i dlatego nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Przejście z produktu Svariya na antagonistów witaminy K (VKA)

Podczas przechodzenia z produktu Svariya na VKA istnieje ryzyko niewystarczającej antykoagulacji. Podczas przechodzenia na inny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą odpowiednią antykoagulację. Należy zauważyć, że lek Svariya może przyczyniać się do podwyższonego INR. U pacjentów przechodzących z leczenia produktem Svariya na leczenie VKA, VKA należy podawać jednocześnie, aż do osiągnięcia wartości $\text{INR} \geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu przejściowego należy stosować standardową dawkę początkową VKA, a następnie dawkować VKA zgodnie z wynikami badania INR. Podczas stosowania zarówno produktu Svariya, jak i VKA, test INR nie powinien być wykonywany wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed podaniem kolejnej dawki produktu Svariya. Po odstawieniu produktu Svariya test INR można wykonać w sposób wiarygodny co najmniej 24 godziny po podaniu ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Przejście z antykoagulantów podawanych pozajelitowo na Svariya

W przypadku pacjentów obecnie otrzymujących antykoagulant dożylny należy przerwać podawanie antykoagulantu dożylnego i rozpocząć podawanie Svariya na 0 do 2 godziny przed planowanym terminem podania kolejnej dawki produktu leczniczego dożylnego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w momencie zaprzestania ciągłego podawania produktu leczniczego dożylnego (np. niefrakcjonowanej heparyny dożylny).

Przejście z produktu Svariya na leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo

Pierwszą dawkę produktu przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo należy podać w momencie, w którym miałyby zostać podana kolejna dawka produktu Svariya.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) wskazują, że stężenie rywaroksabanu w osoczu jest znacznie zwiększone. Dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Svariya. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- W profilaktyce VTE u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu zakrzepicy żył głębokich, leczeniu zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej nie ma potrzeby dostosowywania dawki zalecanej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) niewydolnością nerek: pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę, należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia u pacjenta przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Zalecenie dotyczące stosowania dawki 15 mg opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym i nie zostało zbadane w tym ustawieniu klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

W przypadku gdy zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby dostosowywania dawki w stosunku do dawki zalecanej.

Niewydolność wątroby

Svariya jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child Pugh B i C (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2)

Płeć

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Svariya 10 mg w postaci lamelki rozpadającej się w jamie ustnej u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne żadne dane. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Svariya 10 mg w postaci lamelki rozpadającej się w jamie ustnej u dzieci poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej są przeznaczone do stosowania doustnego i można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku, a także popijając wodą lub bez popijania (patrz punkt 5.2). Lamelka powinna rozpuścić się w jamie ustnej pacjenta przed połknięciem wraz ze śliną.

- a) Aby otworzyć saszetkę, należy ją trzymać krótszym bokiem do góry, który jest oznaczony strzałką.
- b) Następnie należy otworzyć saszetkę, delikatnie odrywając obie części w miejscu oznaczonym strzałką. Każdą część należy trzymać między kciukiem a palcem wskazującym, używając jednej ręki do każdej części.
- c) Obie części saszetki należy rozdzielić, rozrywając je w przeciwnych kierunkach, aż do całkowitego rozdzielenia. Lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zostanie odsłonięta i będzie znajdować się na jednej z połówek saszetki.
- d) Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy wyjąć z saszetki suchymi palcami i umieścić bezpośrednio na języku. Pacjent nie powinien mieć nic w ustach Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy przyjąć natychmiast po otwarciu saszetki.

Ważne: Lamelki rozpadające się w jamie ustnej nie należy dotykać mokrymi rękami.

4.3 Przeciwwskazania

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

Aktywne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Uszkodzenie lub stan, jeśli uznaje się je za istotne ryzyko poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, niedawną operację mózgu, kręgosłupa lub oka, niedawny krwotok śródczaszkowy, rozpoznane lub podejrzanym żyłki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyniowe wewnątrzkręgosłupowe lub śródmózgowe.

Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran eteksylat, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych ze zmianą terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2) lub gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności cewnika centralnego lub tętniczego (patrz punkt 4.5).

Choroby wątroby związane z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z marskością wątroby w stadium Child-Pugh B i C (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie całego okresu leczenia zaleca się nadzór kliniczny zgodny z praktyką antykoagulacyjną.

Ryzyko krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, pacjenci przyjmujący Svarya powinni być uważnie obserwowani pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się ostrożność w stosowaniu produktu w stanach zwiększonego ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (). W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać stosowanie produktu Svarya (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem.

Kilka podgrup pacjentów, opisanych szczegółowo poniżej, jest narażonych na zwiększone ryzyko krwawień. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów powikłań krwotocznych i niedokrwistości po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących Svarya w celu zapobiegania VTE po planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego można to osiągnąć poprzez regularne badania fizykalne pacjentów, ścisłą obserwację drenażu rany operacyjnej i okresowe pomiary stężenia hemoglobiny. Każdy niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi powinien skłonić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Chociaż leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji, stężenie rywaroksabanu mierzone za pomocą skalibrowanego ilościowego testu anty-czynnika Xa może być przydatne w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na rywaroksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. w przypadku przedawkowania i operacji ratunkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu może być znacznie zwiększone (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Svarya należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym 15–29 ml/min.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu, produkt Svarya należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Svarya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i posakonazol) lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Substancje te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp, dlatego mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu do poziomu istotnego klinicznie (średnio 2,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia wrzodziejącej choroby przewodu pokarmowego można rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotocznego

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień, takich jak:

- wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi
- niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- inne choroby przewodu pokarmowego bez aktywnych owrzodzeń, które mogą potencjalnie prowadzić do powikłań krwotocznych (np. choroby zapalne jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i refluks żołądkowo-przełykowy)
- retinopatia naczyniowa
- rozstrzenie oskrzeli lub krwawienie z płuc w wywiadzie

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobami nowotworowymi mogą być jednocześnie narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Indywidualne korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z czynnym nowotworem, w zależności od lokalizacji guza, stosowanego leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Guzy zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.

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

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksaban nie powinien być stosowany w profilaktyce zakrzepicy u pacjentów, którzy niedawno przeszli przezcewnikową wymianę zastawki aortalnej (TAVR). Bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały zbadane u pacjentów z protezami zastawek serca, dlatego nie ma danych potwierdzających, że rywaroksaban zapewnia odpowiednią antykoagulację w tej populacji pacjentów. Leczenie produktem Svarya nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym rywaroksabanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności u pacjentów z potrójnym wynikiem dodatnim (w przypadku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał anti-beta 2-glikoproteiny I), leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistami witaminy K.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

Rywaroksaban nie był badany w interwencyjnych badaniach klinicznych u pacjentów poddanych operacji złamania biodra w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Pacjenci z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną lub pacjenci wymagający trombolizy lub embolektomii płucnej

Svariya nie jest zalecany jako alternatywa dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub mogą być poddani trombolizie lub embolektomii płucnej, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone w tych sytuacjach klinicznych.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie

W przypadku zastosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, które może prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może wzrosnąć w wyniku pooperacyjnego stosowania cewników zewnątrzoponowych lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę. Ryzyko może również wzrosnąć w wyniku urazowego lub powtarzanego nakłucia zewnątrzoponowego lub rdzeniowego. Pacjentów należy często monitorować pod kątem objawów neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu nerwowo-ośrodkowego lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymać leki przeciwzakrzepowe w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko krwawienia związane z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia nerwowo-ośrodkowego (zewnątrzoponowego/rdzeniowego) lub nakłucia rdzenia kręgowego, należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub wykonanie nakłucia lędźwiowego najlepiej przeprowadzić, gdy szacuje się, że działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest niewielkie (patrz punkt 5.2).

Przed usunięciem cewnika zewnątrzoponowego należy odczekać co najmniej 18 godzin od ostatniego podania rywaroksabanu. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 6 godzin przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu.

W przypadku wystąpienia urazowego nakłucia podanie rywaroksabanu należy opóźnić o 24 godziny.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencjach chirurgicznych innych niż planowa operacja wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu inwazyjnego lub interwencji chirurgicznej, należy przerwać stosowanie produktu Svariya 10 mg co najmniej 24 godziny przed zabiegiem, jeśli to możliwe i zgodnie z oceną kliniczną lekarza.

Jeśli zabiegu nie można opóźnić, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia w stosunku do pilności interwencji.

Produkt Svariya należy wznowić jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile pozwala na to stan kliniczny i lekarz prowadzący stwierdził ustabilizowanie hemostazy (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Reakcje dermatologiczne

W okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka i zespół DRESS, związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia: w większości przypadków reakcja pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki skórnej (np. rozprzestrzeniającej się, intensywnej i/lub pęcherzowej) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości w połączeniu z zmianami błony śluzowej należy przerwać stosowanie rywaroksabanu.

Informacje o substancjach pomocniczych

Hidroksystearynian makroglicerolu może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawki, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało 2,6-krotny/2,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,7-krotny/1,6-krotny wzrost średniej wartości C_{max} rywaroksabanu, co wiązało się ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Svarya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i posakonazol, lub inhibitorami proteazy HIV. Substancje czynne te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne silnie hamujące tylko jedną z dróg eliminacji rywaroksabanu, CYP3A4 lub P-gp, spowodują mniejszy wzrost stężenia rywaroksabanu w osoczu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uważana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor P-gp, spowodowała 1,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,4-krotny wzrost $C_{(max)}$. Interakcja z klarytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 i P-gp, spowodowała 1,3-krotny wzrost średniej wartości AUC i C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego 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) spowodowała 1,8-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek erytromycyna spowodowała 2,0-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost $C_{(max)}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne w stosunku do działania niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Flukonazol (400 mg raz na dobę), uważany za umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodował 1,4-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,3-krotny wzrost średniej wartości C_{max} . Interakcja z flukonazolem prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących dronedaronu należy unikać jednoczesnego stosowania tego leku z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w pojedynczej dawce) i rywaroksabanu (10 mg w pojedynczej dawce) zaobserwowano addytywny wpływ na aktywność anty-czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na wyniki testów krzepnięcia (PT, aPTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów innymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

NLPZ/inhibitory agregacji płytek krwi

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) i 500 mg naproksenu. Niemniej jednak mogą występować osoby z bardziej wyraźną odpowiedzią farmakodynamiczną.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania rywaroksabanu i 500 mg kwasu acetylosalicylowego.

Klopidogrel (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg dawka podtrzymująca) nie wykazywał interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale u podgrupy pacjentów zaobserwowano istotne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, poziomem P-selektyny lub receptorów GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów NLPZ (w tym kwasem acetylosalicylowym) i inhibitorami agregacji płytek krwi, ponieważ produkty lecznicze te zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, może istnieć możliwość zwiększonego ryzyka krwawienia u pacjentów w przypadku jednoczesnego stosowania SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszany wpływ na płytki krwi. Podczas jednoczesnego stosowania w programie klinicznym dotyczącym rywaroksabanu we wszystkich grupach terapeutycznych zaobserwowano wyższe wartości liczbowe poważnych lub niepoważnych krwawień o znaczeniu klinicznym.

Warfaryna

Przejście pacjentów z leczenia antagonistą witaminy K, warfaryną (INR 2,0 do 3,0), na leczenie rywaroksabanem (20 mg) lub z leczenia rywaroksabanem (20 mg) na leczenie warfaryną (INR 2,0 do 3,0) spowodowało wzrost czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) w stopniu większym niż addytywnym (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), natomiast wpływ na aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenne potencjały trombiny był addytywny.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania rywaroksabanu w okresie konwersji, można zastosować test aktywności anty-czynnika Xa, PiCT i Heptest, ponieważ warfaryna nie miała wpływu na wyniki tych testów. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wszystkie testy (w tym PT, aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały wyłącznie działanie rywaroksabanu.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania warfaryny w okresie konwersji, można zastosować pomiar INR w momencie osiągnięcia minimalnego stężenia rywaroksabanu (24 godziny po poprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ test ten jest w tym momencie w minimalnym stopniu pod wpływem rywaroksabanu.

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, spowodowało około 50% zmniejszenie średniej wartości AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło równoczesne zmniejszenie jego działania farmakodynamicznego. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*)) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia

rywaroksabanu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany pod kątem objawów zakrzepicy.

Inne terapie stosowane jednocześnie

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania rywaroksabanu z midazolamem (substratem CYP3A4), digoksyną (substratem P-gp), atorwastatyną (substratem CYP3A4 i P-gp) lub omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie indukuje żadnych głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Parametry laboratoryjne

Parametry krzepnięcia (np. PT, aPTT, HepTest) są modyfikowane zgodnie z oczekiwanym mechanizmem 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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ze względu na potencjalne działanie toksyczne na rozrodczość, nieodłączne ryzyko krwawienia oraz dowody na to, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka. Dlatego też stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/powstrzymaniu się od leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących wpływu rywaroksabanu na płodność u ludzi. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Pacjenci doświadczający tych działań niepożądanych nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniono w trzynastu kluczowych badaniach III fazy (patrz Tabela 1).

Ogółem rywaroxabanem leczono 69 608 dorosłych pacjentów w dziewiętnastu badaniach III fazy oraz 488 pacjentów pediatrycznych w dwóch badaniach II fazy i dwóch badaniach III fazy.

Tabela 1: Liczba pacjentów objętych badaniem, całkowita dobową dawkę i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dzienna	Maksymalny czas trwania leczenia
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolana	6097	10 mg	39 dni
Zapobieganie VTE u pacjentów z chorobami ogólnymi	3997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom	6790	Dzień 1–21: 30 mg Dzień 22 i kolejne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji jak u dorosłych leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich przy dawce 20 mg rywaroksabanu raz na dobę	12 miesięcy
Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z nie zastawkowym migotaniem przedsionków	7750	20 mg	41 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po ACS	10 225	odpowiednio 5 mg lub 10 mg, podawane jednocześnie z ASA lub ASA w połączeniu z kłopidogrelem lub tiklopidyną	31 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg podawane jednocześnie z ASA lub 10 mg samodzielnie	47
	3256	5 mg podawane jednocześnie z ASA	42 miesiące

* Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

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

Tabela 2: Częstość występowania krwawień* i niedokrwistości u pacjentów, którzy otrzymali rywaroksaban w zakończonych badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Wszelkie krwawienia	Niedokrwistość
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u dorosłych pacjentów	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów

poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego		
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami ogólnymi	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po ACS	22 na 100 pacjentów lat	1,4 na 100 pacjentów lat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym 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*** [#]

* We wszystkich badaniach dotyczących rywaroksabanu wszystkie zdarzenia krwotoczne są gromadzone, zgłaszane i oceniane.

** W badaniu COMPASS odnotowano niską częstość występowania niedokrwistości, ponieważ zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

*** Zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabela działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem rywaroksabanu u dorosłych i dzieci podsumowano w tabeli 3 poniżej według klas układów narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

Częstość występowania definiuje się jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwienie (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	Trombocytoza (w tym zwiększona liczba płytek krwi) ^A , trombocytopenia			

Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk alergiczny		Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, bóle głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenia			
Zaburzenia oka				
Krwotok z oczu (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyń				
Niedociśnienie, 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 żołądkowo-jelitowe i brzuszne, niestrawność, nudności, zaparcia ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej (z towarzyszącym wzrostem aktywności ALT lub bez niego), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste)	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona/	

przypadki świądu uogólnionego), wysypka, wybroczyny, krwotoki skórne i krwotoki podskórne			toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyn ^A	Wylew krwi do stawu	Krwotok domięśniowy		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i krwotok miesiączkowy ^B), zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek wtórna do krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, Nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, zmniejszenie ogólnej siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie)	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 (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce VTE u dorosłych pacjentów poddanych planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i profilaktyce nawrotów, bardzo często występujących u kobiet

- w wieku poniżej 55 lat
- C: obserwowane jako rzadkie w profilaktyce zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u pacjentów po ACS (po przezskórnej interwencji wieńcowej)
- * W wybranych badaniach III fazy zastosowano z góry określone selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych nie wzrosła i po analizie tych badań nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych produktu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości poprzekrwotocznej. Objawy, nasilenie (w tym zgon) będą się różnić w zależności od lokalizacji i stopnia lub zakresu krwawienia i/lub niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem. Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i/lub stosujących jednocześnie leki wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoczne”). Krwawienia miesiączkowe mogą być nasilone i/lub przedłużone.

Powikłania krwotoczne mogą objawiać się osłabieniem, błądzą, zawrotami głowy, bólem głowy lub niewyjaśnionym obrzękiem, dusznością i niewyjaśnionym wstrząsem. W niektórych przypadkach w wyniku niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia serca, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W przypadku rywaroksabanu zgłaszano znane powikłania wtórne do ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałowej i niewydolność nerek spowodowana hipoperfuzją lub nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy wziąć pod uwagę 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 oczekuje się efektu pułapowego bez dalszego wzrostu średniego stężenia w osoczu przy dawkach ponadterapeutycznych wynoszących 50 mg rywaroksabanu lub więcej.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie (andeksanet alfa), który antagonizuje działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu (patrz charakterystyka produktu leczniczego andeksanet alfa).

W przypadku przedawkowania rywaroksabanu można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego w celu zmniejszenia wchłaniania.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy odpowiednio opóźnić kolejne podanie rywaroksabanu lub przerwać leczenie. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie do ciężkości i lokalizacji krwawienia. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w przypadku ciężkiego krwawienia z nosa), chirurgiczna hemostaza z zastosowaniem procedur kontroli krwawienia, uzupełnienie płynów i wsparcie hemodynamiczne, produkty krwiopochodne (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od współistniejącej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytki krwi. Jeśli krwawienia nie można opanować za pomocą powyższych środków, należy podać specyficzny środek odwracający działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który antagonizuje działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, lub specyficzny środek prozakrzepowy, taki jak koncentrat kompleksu protrombiny (PCC), aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (APCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Jednak obecnie doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tych produktów leczniczych u osób otrzymujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone. Zalecenie opiera się również na ograniczonych danych pozaklinicznych. Należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i dostosować dawkę w zależności od poprawy krwawienia. W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia (patrz punkt 5.1).

Nie oczekuje się, aby siarczan protaminy i witamina K wpływały na działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu. Doświadczenia dotyczące stosowania kwasu traneksamowego są ograniczone, a doświadczenia dotyczące stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyniny u osób otrzymujących rywaroksaban nie są dostępne. Nie ma naukowych podstaw uzasadniających korzyści ani doświadczeń dotyczących stosowania ogólnoustrojowego środka hemostatycznego desmopresyny u osób otrzymujących rywaroksaban. Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Rivaroxaban jest wysoce selektywnym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa o biodostępności po podaniu doustnym. Hamowanie czynnika Xa przerywa wewnętrzną i zewnętrzną ścieżkę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno tworzenie się trombiny, jak i rozwój skrzepów. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowanego czynnika II) i nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi zaobserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Czas protrombinowy (PT) jest zależny od dawki rywaroksabanu i ściśle koreluje z stężeniem w osoczu (wartość r wynosi 0,98), jeśli do oznaczenia używa się neoplastyny. Inne odczynniki dałyby inne wyniki. Odczyt czasu protrombinowego należy wykonywać w sekundach, ponieważ INR jest skalibrowany i zatwierdzony wyłącznie dla kumaryn i nie może być stosowany dla żadnych innych leków przeciwzakrzepowych. U pacjentów poddanych poważnym zabiegom ortopedycznym 5/95 percentyle PT (Neoplastin) 2–4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie maksymalnego działania) wynosiły od 13 do 25 s (wartości wyjściowe przed zabiegiem 12–15 s).

W badaniu farmakologii klinicznej dotyczącym odwrócenia farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n = 22) oceniano działanie pojedynczych dawek (50 IU/kg) dwóch różnych rodzajów PCC: 3-czynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego PCC (czynniki II, VII, IX i X). PCC 3-czynnikowy zmniejszył średnie wartości PT Neoplastin o około 1,0 sekundę w ciągu 30 minut, w porównaniu do zmniejszenia o około 3,5 sekundy obserwowanego w przypadku PCC 4-czynnikowego. Natomiast PCC 3-czynnikowy miał większy i szybszy ogólny wpływ na odwrócenie zmian w endogennej generacji trombiny niż PCC 4-czynnikowy (patrz punkt 4.9). Czas częściowej tromboplastyny aktywowanej (aPTT) i HepTest również ulegają wydłużeniu w sposób zależny od dawki, jednak nie są one zalecane do oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia rywaroksabanem w rutynowej praktyce klinicznej. Jednakże, jeśli jest to wskazane klinicznie, stężenie rywaroksabanu można mierzyć za pomocą skalibrowanych testów ilościowych anty-czynnika Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Profilaktyka VTE u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem miał na celu wykazanie skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu VTE, tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) u pacjentów poddanych poważnym zabiegom ortopedycznym kończyn dolnych. W kontrolowanych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych III fazy, w ramach programu RECORD, przebadano ponad 9500 pacjentów (7050 poddanych całkowitej wymianie stawu biodrowego i 2531 poddanych całkowitej wymianie stawu kolanowego).

Rivaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę (od), podawany nie wcześniej niż 6 godzin po operacji, porównano z enoksaparyną w dawce 40 mg raz na dobę, podawaną 12 godzin przed operacją.

We wszystkich trzech badaniach III fazy (patrz tabela 4) rywaroksaban znacząco zmniejszył częstość występowania całkowitej VTE (wszelkie wykryte w badaniu flebograficznym lub objawowe DVT, niepowodujące zgonu PE i zgony) oraz poważnej VTE (proksymalne DVT, niepowodujące zgonu PE i zgony związane z VTE), które były z góry określonymi głównymi i drugorzędnymi punktami końcowymi skuteczności. Ponadto we wszystkich trzech badaniach częstość występowania objawowego VTE (objawowa DVT, niepowodująca zgonu PE, zgony związane z VTE) była niższa u pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z pacjentami leczonymi enoksaparyną.

Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, czyli poważne krwawienia, wykazał porównywalną częstość występowania u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 10 mg w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych III fazy

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populacja badana	4541 pacjentów poddanych całkowitej wymianie stawu biodrowego			2509 pacjentów poddanych całkowitej wymianie stawu biodrowego			2531 pacjentów poddanych całkowitej wymianie stawu kolanowego		
Dawka i czas trwania leczenia po operacji	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	p	Rivaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p	Rivaroksaban 10 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p
Całkowita VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001

Poważne VTE	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 VTE	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 zbiorczych wyników badań III fazy potwierdziła dane uzyskane w poszczególnych badaniach dotyczące zmniejszenia całkowitej częstości występowania VTE, poważnych przypadków VTE i objawowych przypadków VTE przy stosowaniu rywaroksabanu w dawce 10 mg raz na dobę w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg raz na dobę.

Oprócz programu III fazy RECORD przeprowadzono po dopuszczeniu do obrotu nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XAMOS) z udziałem 17 413 pacjentów poddanych poważnym zabiegom ortopedycznym biodra lub kolana, aby porównać rywaroksaban z innymi farmakologicznymi metodami profilaktyki zakrzepicy (standardową opieką) w warunkach rzeczywistych. Objawowe VTE wystąpiło u 57 (0,6%) pacjentów w grupie rywaroksabanu (n=8778) i u 88 (1,0%) pacjentów w grupie standardowej terapii (n=8635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); populacja bezpieczeństwa). Poważne krwawienia wystąpiły u 35 (0,4%) i 29 (0,3%) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban i w grupie otrzymującej standardową terapię (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Wyniki były zatem zgodne z wynikami kluczowych badań z randomizacją.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich

Program kliniczny dotyczący rywaroksabanu miał na celu wykazanie skuteczności rywaroksabanu w początkowym i dalszym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w zapobieganiu nawrotom.

W czterech randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) przebadano ponad 12 800 pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono z góry określoną zbiorczą analizę badań Einstein DVT i Einstein PE. Łączny czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT przebadano 3449 pacjentów z ostrym zakrzepicą żył głębokich pod kątem leczenia zakrzepicy żył głębokich i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pacjenci z objawową zatorowością płucną zostali 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 zakrzepicy żył głębokich podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE przebadano 4832 pacjentów z ostrym zatorem płucnym pod kątem leczenia zatoru płucnego i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy, w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej PE podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

Zarówno w badaniu Einstein DVT, jak i Einstein PE schemat leczenia porównawczego obejmował podawanie enoksaparyny przez co najmniej 5 dni w połączeniu z leczeniem antagonistami witaminy K do momentu osiągnięcia terapeutycznego zakresu PT/INR ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano, dostosowując dawkę antagonisty witaminy K w celu utrzymania wartości PT/INR w terapeutycznym zakresie od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną było objętych badaniem dotyczącym zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości

płucnej. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowe 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy ukończyli 6- do 12-miesięczne leczenie zakrzepicy żyłnej, w zależności od oceny klinicznej badacza. Rivaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę porównywano z placebo.

W badaniach Einstein DVT, PE i Extension zastosowano te same z góry określone pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności. Pierwszorzędom punktem końcowym skuteczności było nawracające VTE z objawami, zdefiniowane jako złożenie nawracającego zakrzepicy żył głębokich () lub śmiertelnej lub nieśmiertelnej zatorowości płucnej (PE). Drugorzędom punktem końcowym skuteczności było złożenie nawracającej zakrzepicy żył głębokich (DVT), nieśmiertelnej zatorowości płucnej (PE) i śmiertelności z wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice przebadano 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową zakrzepicą żył głębokich (DVT) i/lub zatorowością płucną (PE), którzy ukończyli 6–12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego, pod kątem zapobiegania śmiertelnej zatorowości płucnej lub nieśmiertelnej nawracającej objawowej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Pacjenci z wskazaniem do kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego w dawkach terapeutycznych zostali wykluczeni z badania. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnej daty randomizacji (mediana: 351 dni). Porównano rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg raz na dobę.

Pierwszorzędom punktem końcowym skuteczności była nawracająca VTE z objawami, definiowana jako połączenie nawracającej DVT lub śmiertelnej lub nieśmiertelnej PE.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 5) wykazano, że rywaroksaban nie ustępuje enoksaparynie/VKA pod względem pierwszorzędom punktu końcowego skuteczności ($p < 0,0001$ (test na równoważność); współczynnik ryzyka (HR): 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (test na wyższość)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona przy HR wynoszącym 0,67 (95% CI: 0,47–0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 60,3% czasu w przypadku średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 189 dni oraz odpowiednio przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością nawrotów VTE ($P=0,932$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Częstość występowania pierwszorzędom punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) oraz drugorzędom punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) była podobna w obu grupach terapeutycznych.

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

Populacja badana	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1718
Objawowe nawracające VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawracająca PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (0,1%)	0
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w	4 (0,2%)	6 (0,3%)

przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej		
Poważne lub istotne klinicznie niepoważne krwawienie	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej
* $p < 0,0001$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (lepszy)

W badaniu Einstein PE (patrz tabela 6) wykazano, że rywaroksaban nie jest gorszy od enoksaparyny/VKA pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności ($p=0,0026$ (test na równoważność); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona z HR wynoszącym 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominalna wartość $p = 0,275$). Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 63% czasu średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 215 dni oraz odpowiednio przez 57%, 62% i 65% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością nawrotów VTE ($p=0,082$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) była nieco niższa w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% (249/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% (274/2405)). Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienia) była niższa w grupie otrzymującej rywaroksaban (1,1% (26/2412)) niż w grupie otrzymującej enoksaparynę/VKA (2,2% (52/2405)), przy HR wynoszącym 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

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

Populacja badana	4832 pacjentów z ostrą objawową zatorowością płucną	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2413
Objawowe nawroty VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowe nawracające PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	0	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej
* $p < 0,0026$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Przeprowadzono z góry określone zbiorcze analizy wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania uzyskane na podstawie zbiorczej analizy badań III fazy Einstein DVT i Einstein PE

Populacja badana	8281 pacjentów z ostrym objawowym zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4131
Objawowe nawracające VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawracająca PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon w przypadku zatorowości płucnej nie można wykluczyć	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub istotne klinicznie nie krwawienie	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0001$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Wstępnie określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) w analizie zbiorczej została zgłoszona z HR wynoszącym 0,771 (95% CI: 0,614 – 0,967), nominalna wartość $p = 0,0244$.

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 8) rywaroksaban był lepszy od placebo pod względem pierwotnych i wtórnych wyników skuteczności. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) odnotowano nieistotną statystycznie wyższą częstość występowania u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub istotne klinicznie niepoważne zdarzenia krwotoczne) odnotowano wyższą częstość występowania u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

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

Populacja badana	1197 pacjentów kontynuowało leczenie i profilaktykę nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Dawka i czas trwania leczenia	Rivaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesięcy N=602	Placebo 6 lub 12 miesięcy N=594
Objawowe nawracające VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowe nawracające PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne krwawienia niepoważne	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (wyższość), HR: 0,185 (0,087–0,393)

W badaniu Einstein Choice (Tabela 9) zarówno rywaroksaban w dawce 20 mg, jak i 10 mg wykazały wyższość nad kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności. Główny punkt końcowy bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) był podobny u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg.

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

Populacja badana	3396 pacjentów kontynuowało profilaktykę nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawka produktu	Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę N=1107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Mediana czasu trwania leczenia [rozstęp międzykwartyłowy]	349 [189–362] dni	353 [190–362] dni	350 [186–362] dni
Objawowe nawracające VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowa nawracająca PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawracająca VTE, zawał serca, udar mózgu lub zatorowość pozamózgowa zatorowość ogólnoustrojowa	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienia niepoważne	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Objawowe nawracające VTE lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

** $p < 0,001$ (wyższość) 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), $p = 0,0009$ (nominalne)

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

Oprócz programu III fazy EINSTEIN przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XALIA) z centralną oceną wyników, w tym nawracającą VTE, poważnymi krwawieniami i zgonami. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą DVT w celu zbadania

długoterminowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardową terapią przeciwzakrzepową stosowaną w praktyce klinicznej.

Częstość występowania poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn dla rywaroksabanu wyniosła odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wystąpiły różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, w tym w wieku, nowotworach i zaburzeniach czynności nerek. W celu skorygowania zmierzonych różnic wyjściowych zastosowano wcześniej określoną analizę stratyfikowaną opartą na skali skłonności, jednak pomimo tego na wyniki mogą mieć wpływ pozostałe czynniki zakłócające. Skorygowane współczynniki ryzyka (HR) porównujące rywaroksaban i standardową terapię w odniesieniu do poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn wyniosły odpowiednio 0,77 (95% CI 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07).

Wyniki te w praktyce klinicznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestacyjnym, nieinterwencyjnym badaniu z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez historii nowotworów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w leczeniu lub zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Częstość występowania na 100 pacjentolat objawowych/klinicznie widocznych zdarzeń VTE/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 wymagające hospitalizacji wystąpiły z częstością na 100 pacjentolat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23–0,42) w przypadku krwawień śródczaszkowych, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) w przypadku krwawień z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31–0,54) dla innych krwawień.

Pacjenci z wysokim ryzykiem potrójnie dodatniego zespołu antyfosfolipidowego

W sponsorowanym przez badaczy, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z zaślepioną oceną punktów końcowych porównano rywaroksaban z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy i którzy byli narażeni na wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wynik dodatni we wszystkich 3 testach antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała anty-beta 2-glikoproteiny I). Badanie zostało przedwcześnie zakończone po włączeniu 120 pacjentów z powodu nadmiernej liczby zdarzeń wśród pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban. Średni czas obserwacji wyniósł 569 dni. 59 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg (15 mg dla pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min), a 61 do grupy otrzymującej warfarynę (INR 2,0–3,0). Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej rywaroksaban (4 udary niedokrwienne i 3 zawały mięśnia sercowego). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę. Poważne krwawienia wystąpiły u 4 pacjentów (7%) z grupy otrzymującej rywaroksaban i u 2 pacjentów (3%) z grupy otrzymującej warfarynę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedłożenia wyników badań dotyczących stosowania rywaroksabanu we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywaroksaban jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie (C_{max}) pojawia się w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu tabletki.

Wchłanianie doustne rywaroksabanu jest prawie całkowite, a biodostępność doustna jest wysoka (80–100%) dla dawek 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od tego, czy pacjent jest na czczo, czy po posiłku.

Przyjmowanie produktu z posiłkiem nie wpływa na AUC ani C_{max} rywaroksabanu w dawkach 2,5 mg

i 10 mg. Rywaroksaban w postaci folii rozpuszczalnej w jamie ustnej w dawkach 2,5 mg i 10 mg można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Farmakokinetyka rywaroksabanu jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę. W wyższych dawkach rywaroksaban wykazuje ograniczone wchłanianie związane z rozpuszczalnością, ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszoną szybkością wchłaniania wraz ze wzrostem dawki. Jest to bardziej widoczne na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, a zmienność międzyosobnicza (CV%) wynosi od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia operacji i następnego dnia, kiedy zmienność ekspozycji jest wysoka (70%).

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Odnotowano 29% i 56% spadek AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką, gdy granulat rywaroksabanu jest uwalniany w proksymalnej części jelita cienkiego. Ekspozycja ulega dalszemu zmniejszeniu, gdy rywaroksaban jest uwalniany w dystalnej części jelita cienkiego lub w okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to spowodować zmniejszenie wchłaniania i związane z tym zmniejszenie ekspozycji na rywaroksaban. Wykazano biorównoważność produktu w postaci lamelki rozpadającej się w jamie ustnej w porównaniu z tabletką w dawce 10 mg na czczo, a także w dawce 20 mg po posiłku.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza u ludzi jest wysokie i wynosi około 92% do 95%, przy czym głównym składnikiem wiążącym jest albumina surowicy. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a V_{ss} wynosi około 50 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu ulega degradacji metabolicznej, z czego połowa jest następnie wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Ostatnia 1/3 podanej dawki jest bezpośrednio wydalana przez nerki w postaci niezmiennionej substancji czynnej z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 i mechanizmy niezależne od CYP. Utleniająca degradacja grupy morfolinonowej i hydroliza wiązań amidowych są głównymi miejscami biotransformacji. Na podstawie badań *in vitro* rywaroksaban jest substratem białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i Bcrp (białko oporności na raka piersi).

Niezmienniony rywaroksaban jest najważniejszym związkiem w osoczu ludzkim, bez obecności głównych lub aktywnych metabolitów krążących. Przy klirensie ogólnoustrojowym wynoszącym około 10 l/h rywaroksaban można zaklasyfikować jako substancję o niskim klirensie. Po podaniu dożylnym dawki 1 mg okres półtrwania wynosi około 4,5 godziny. Po podaniu doustnym eliminacja jest ograniczona szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u osób młodych i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice między pacjentami płci męskiej i żeńskiej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku wykazywali wyższe stężenia w osoczu niż pacjenci młodszy, przy czym średnie wartości AUC były około 1,5-krotnie wyższe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) klirensu całkowitego i nerkowego. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

Różne kategorie masy ciała

Skrajne wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) miały jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

Różnice między grupami etnicznymi

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

Niewydolność wątroby

Pacjenci z marskością wątroby i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowani jako Child Pugh A) wykazywali jedynie niewielkie zmiany w farmakokinetyce rywaroksabanu (średnio 1,2-krotny wzrost AUC rywaroksabanu), niemal porównywalne z dopasowaną grupą kontrolną osób zdrowych. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanych jako Child Pugh B) średnia AUC rywaroksabanu była znacznie zwiększona 2,3-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi. Niezwiązana powierzchnia AUC wzrosła 2,6-krotnie. U pacjentów tych obserwowano również zmniejszoną eliminację rywaroksabanu przez nerki, podobnie jak u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hamowanie aktywności czynnika Xa było zwiększone 2,6-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z zdrowymi ochotnikami; wydłużenie czasu protrombinowego (PT) było podobnie zwiększone 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej wrażliwi na rywaroksaban, co skutkowało bardziej stromym stosunkiem PK/PD między stężeniem a PT.

Rywaroksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child Pugh B i C (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Stwierdzono wzrost ekspozycji na rywaroksaban skorelowany ze zmniejszeniem czynności nerek, ocenianym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stężenie rywaroksabanu w osoczu (AUC) wzrosło odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiednie zwiększenie działania farmakodynamicznego było bardziej wyraźne. U osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ogólne hamowanie aktywności czynnika Xa wzrosło odpowiednio 1,5-, 1,9- i 2,0-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi; wydłużenie czasu protrombinowego wzrosło podobnie odpowiednio 1,3-, 2,2- i 2,4-krotnie. Nie ma danych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min.

Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min. Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirensem kreatyniny 15–29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę w celu zapobiegania VTE średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcyny) 2–4 godziny i około 24 godziny po podaniu dawki (odpowiadające w przybliżeniu maksymalnym i minimalnym stężeniom w okresie między dawkami) wynosiła odpowiednio 101 (7–273) i 14 (4–51) mcg/l.

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny (PK/PD) między stężeniem rywaroksabanu w osoczu a kilkoma punktami końcowymi PD (hamowanie czynnika Xa, PT, aPTT, test Heptest) oceniono po podaniu szerokiego zakresu dawek (5–30 mg dwa razy na dobę). Związek między stężeniem rywaroksabanu a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisał model $E_{(max)}$. W przypadku PT dane ogólnie lepiej opisał model liniowy z punktem przecięcia. W zależności od różnych użytych odczynników PT nachylenie znacznie się różniło. W przypadku zastosowania Neoplastin PT,

wyjściowy PT wynosił około 13 s, a nachylenie około 3 do 4 s/(100 mcg/l). Wyniki analiz PK/PD w fazie II i III były zgodne z danymi ustalonymi u zdrowych osób. U pacjentów na wyjściowy czynnik Xa i PT wpływała operacja, co powodowało różnicę w nachyleniu stężenia-PT między dniem po operacji a stanem równowagi.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w wskazaniu pierwotnej profilaktyki VTE u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksyczności u młodzieży.

Skutki obserwowane w badaniach toksyczności dawki powtarzanej wynikały głównie z nadmiernej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów zaobserwowano zwiększone stężenie IgG i IgA w osoczu przy poziomach ekspozycji istotnych klinicznie.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną związaną z farmakologicznym mechanizmem działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). W stężeniach klinicznie istotnych dla osocza zaobserwowano toksyczność dla zarodków i płodów (utrata po implantacji, opóźnione/przyspieszone kostnienie, liczne jasne plamki w wątrobie) oraz zwiększoną częstość występowania powszechnych wad rozwojowych, a także zmiany w łożysku. W badaniach przed- i poporodowych u szczurów zaobserwowano zmniejszoną żywotność potomstwa przy dawkach toksycznych dla samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Powidon K30
Hydroksystearynian makroglglicerolu
Sodu laurylosiarczan
Sukraloza
Maltodekstryna
Żelaza tlenek czerwony
Aromat mięty pieprzowej
Cytrynian trietylu
Glicerol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest pakowana w 4-warstwowe opakowanie laminowane (tj. saszetka papierowa/PET/Aluminium/PE).

Wielkość opakowania

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

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 odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

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

Data pierwszego pozwolenia: 21 listopada 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 15 mg Lamelki rozpadające się w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 0,188 mg hydroksystearynianu makrogolglicerolu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

Jasnoczerwona, prostokątna, rozpadająca się w ustach cienka lamelka. Każda lamelka ma wymiary około 28 x 30 mm i **grubość 0,080 mm**.

4. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

4.1 Wskazania terapeutyczne

Dorośli

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka, taki jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych. (W przypadku pacjentów z hemodynamicznie niestabilną PE, patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zapobieganie nawrotom VTE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg po co najmniej 5 dniach wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego drogą pozajelitową.

Nie należy przepisywać produktu Svariya w postaci filmów pacjentom o masie ciała poniżej 30 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u osób dorosłych

Zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę i jest to również maksymalna zalecana dawka.

Leczenie produktem Svariya należy kontynuować długoterminowo, pod warunkiem że korzyści wynikające z zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej przewyższają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości pł

Zalecana dawka w początkowym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej wynosi 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę w celu kontynuacji leczenia i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

W przypadku pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną wywołaną przez poważne przejściowe czynniki ryzyka (tj. niedawną poważną operację lub uraz) należy rozważyć krótki czas trwania leczenia (co najmniej 3 miesiące). W przypadku pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną wywołaną czynnikami innymi niż poważne przejściowe czynniki ryzyka, zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną bez wyraźnej przyczyny lub nawracającą zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie należy rozważyć dłuższy czas trwania

W przypadku wskazania do przedłużonego zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznego leczenia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej) zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ryzyko nawrotu DVT lub PE jest uważane za wysokie, np. u pacjentów z powikłaniami współistniejącymi lub u których wystąpił nawrót DVT lub PE podczas przedłużonej profilaktyki produktem Svarya w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie dawki 20 mg produktu Svarya raz na dobę.

Czas trwania leczenia i dobór dawki należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści płynących z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Okres	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobowa
Leczenie i profilaktyka nawracającej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Dzień 1–21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Od dnia 22	20 mg raz na dobę	20 mg
Zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznej terapii zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia dawką 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1–21) pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya, aby zapewnić przyjęcie 30 mg Svarya na dobę. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o mocy 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne przyjmowanie dawki 15 mg dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia raz na dobę pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya i następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu raz na dobę zgodnie z zaleceniami. Nie należy podwajać dawki w ciągu tego samego dnia, aby nadrobić pominiętą dawkę.

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u dzieci i młodzieży

Leczenie produktem Svarya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpocząć po co najmniej 5 dniach wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego drogą pozajelitową (patrz punkt 5.1).

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

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

Nie należy przepisywać produktu Svarya w postaci filmów pacjentom o masie ciała poniżej 30 kg.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno odbywać się wyłącznie na podstawie zmian masy ciała.

Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące u dzieci i młodzieży. W razie konieczności klinicznej leczenie można przedłużyć do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia po 3 miesiącach należy oceniać indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

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

Przejsie z antagonistów witaminy K (VKA) na Svarya

- Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej:
Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię Svarya, gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom u dorosłych oraz leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zapobieganie
Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię Svarya, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku zmiany leczenia z VKA na Svarya wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu Svarya. INR nie jest miarodajnym wskaźnikiem aktywności przeciwzakrzepowej Svarya i dlatego nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Przejsie z produktu Svarya na antagonistów witaminy K (VKA)

Podczas przechodzenia z produktu Svarya na VKA istnieje ryzyko niewystarczającej antykoagulacji. Podczas przechodzenia na inny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą odpowiednią antykoagulację. Należy zauważyć, że lek Svarya może przyczyniać się do podwyższonego INR. U pacjentów przechodzących z leczenia produktem Svarya na leczenie VKA, VKA należy podawać jednocześnie, aż do osiągnięcia wartości $\text{INR} \geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu przejściowego należy stosować standardową dawkę początkową VKA, a następnie dawkować VKA zgodnie z wynikami badania INR. Podczas stosowania zarówno produktu Svarya, jak i VKA, INR nie powinno być badane wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed podaniem kolejnej dawki produktu Svarya. Po odstawieniu produktu Svarya badanie INR można wykonać w sposób wiarygodny co najmniej 24 godziny po podaniu ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzieży:

Dzieci, które przechodzą z leczenia produktem Svarya na leczenie VKA, muszą kontynuować stosowanie produktu Svarya przez 48 godzin po podaniu pierwszej dawki VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania należy oznaczyć INR przed podaniem kolejnej zaplanowanej dawki produktu Svarya. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego stosowania produktu Svarya i VKA do momentu osiągnięcia $\text{INR} \geq 2,0$. Po odstawieniu produktu Svarya badanie INR można wykonać w sposób wiarygodny 24 godziny po podaniu ostatniej dawki (patrz powyżej i punkt 4.5).

Przejsście z antykoagulantów podawanych pozajelitowo na Svariya

W przypadku dorosłych i dzieci obecnie otrzymujących antykoagulant dożylny należy przerwać podawanie antykoagulantu dożylnego i rozpocząć podawanie produktu Svariya na 0 do 2 godziny przed planowanym terminem podania kolejnej dawki produktu leczniczego dożylnego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w momencie zaprzestania ciągłego podawania produktu leczniczego dożylnego (np. niefrakcjonowanej heparyny dożylny).

Przejsście z produktu Svariya na leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo

Należy przerwać stosowanie produktu Svariya i podać pierwszą dawkę produktu przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w momencie, w którym miałyby zostać podana kolejna dawka produktu Svariya.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Dorośli:

Ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) wskazują, że stężenie rywaroksabanu w osoczu jest znacznie zwiększone. Dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Svariya. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) niewydolnością nerek stosuje się następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

- W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę, należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia u pacjenta przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Zalecenie dotyczące stosowania dawki 15 mg opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym i nie zostało zbadane w tym ustawieniu klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
W przypadku gdy zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby dostosowywania dawki w stosunku do dawki zalecanej.

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kłębuszkowy 50–80 ml/min/1,73 m²): na podstawie danych dotyczących dorosłych i ograniczonych danych dotyczących pacjentów pediatrycznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens przesączania kłębuszkowego < 50 ml/min/1,73 m²): nie zaleca się stosowania produktu Svariya, ponieważ nie są dostępne dane kliniczne (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Svariya jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby związanymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child

Pugh B i C (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u dorosłych (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów pediatrycznych dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

Płeć

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2)

Pacjenci poddawani kardiowersji

Leczenie produktem Svarya można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji.

W przypadku kardiowersji pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej (TEE) u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, leczenie produktem Svarya należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją, aby zapewnić odpowiednią antykoagulację (patrz punkty 5.1 i 5.2). W przypadku wszystkich pacjentów przed kardiowersją należy potwierdzić, że pacjent przyjmował produkt Svarya zgodnie z zaleceniami. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny uwzględniać ustalone wytyczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przechodzą PCI (przełskórną interwencję wieńcową) z wszczepieniem stentu

Doświadczenia dotyczące zmniejszonej dawki 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (lub 10 mg rywaroksabanu raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek [klirens kreatyniny 30–49 ml/min]) w połączeniu z inhibitorem P2Y12 przez maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy wymagają doustnej antykoagulacji i poddawani są PCI z implantacją stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Populacja pediatryczna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat w wskazaniu zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi. Nie są dostępne żadne dane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci poniżej 18 roku życia w wskazaniach innych niż leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE.

Sposób podawania

Svarya 15 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej są przeznaczone do stosowania doustnego i należy je przyjmować podczas posiłków, popijając wodą lub bez popijania (patrz punkt 5.2). Lamelka powinna ulec rozpadowi w jamie ustnej pacjenta przed połknięciem wraz ze śliną.

- Aby otworzyć saszetkę, należy ją trzymać krótszym bokiem do góry, który jest oznaczony strzałką.
- Następnie należy otworzyć saszetkę, delikatnie odrywając obie części w miejscu oznaczonym strzałką. Każdą część należy trzymać między kciukiem a palcem wskazującym, używając jednej ręki do każdej części.
- Obie części saszetki należy rozdzielić, rozrywając je w przeciwnych kierunkach, aż do całkowitego rozdzielenia. Lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zostanie odsłonięta i będzie znajdować się na jednej z połówek saszetki.
- Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy wyjąć z saszetki suchymi palcami i umieścić bezpośrednio na języku. Pacjent nie powinien mieć nic w ustach. Lamelki rozpadające się w

jamie ustnej należy przyjąć natychmiast po otwarciu saszetki.

Ważne: Lamelki rozpadające się w jamie ustnej nie należy dotykać mokrymi rękami.

4.3 Przeciwwskazania

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

Aktywne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Uszkodzenie lub stan, jeśli uznaje się je za istotne ryzyko poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, niedawną operację mózgu, kręgosłupa lub oka, niedawny krwotok śródczaszkowy, rozpoznane lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyniowe wewnątrzkręgowo lub śródmózgowe.

Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran eteksylat, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych ze zmianą terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2) lub gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności cewnika centralnego lub tętniczego (patrz punkt 4.5).

Choroby wątroby związane z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z marskością wątroby w stadium Child-Pugh B i C (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie całego okresu leczenia zaleca się nadzór kliniczny zgodny z praktyką antykoagulacyjną.

Ryzyko krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, pacjenci przyjmujący Svarya powinni być uważnie obserwowani pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się ostrożność w stosowaniu produktu w stanach zwiększonego ryzyka krwotoku. W przypadku wystąpienia ciężkiego krwotoku należy przerwać stosowanie Svarya (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem lekarza.

Kilka podgrup pacjentów, opisanych szczegółowo poniżej, jest narażonych na zwiększone ryzyko krwawień. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów powikłań krwotocznych i niedokrwistości po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8). Każdy niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi powinien skłonić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Chociaż leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji, stężenie rywaroksabanu mierzone za pomocą skalibrowanego ilościowego testu anty-czynnika Xa może być przydatne w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na rywaroksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. w przypadku przedawkowania i operacji ratunkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Populacja pediatryczna

Dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok mózgowych, u których występuje zakażenie OUN, są ograniczone (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia rywaroksabanem i w trakcie jego stosowania należy dokładnie ocenić ryzyko krwawienia.

Niewydolność nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu może być znacznie zwiększone (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Svarya należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym 15–29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Svarya należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie przyjmują inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się stosowania produktu Svarya u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kłębuszkowy < 50 ml/min/1,73 m²), ponieważ nie są dostępne dane kliniczne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Svarya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i posakonazol) lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Substancje te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp, dlatego mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu do poziomu istotnego klinicznie (średnio 2,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia wrzodzącej choroby przewodu pokarmowego można rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia, takich jak:

- wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia
- niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- inne choroby przewodu pokarmowego bez aktywnych owrzodzeń, które mogą potencjalnie prowadzić do powikłań krwotocznych (np. choroby zapalne jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i refluks żołądkowo-przełykowy)
- retinopatia naczyniowa
- rozstrzenie oskrzeli lub krwawienie z płuc w wywiadzie

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobami nowotworowymi mogą być jednocześnie narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Indywidualne korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z czynnym nowotworem, w zależności od

lokalizacji guza, stosowanego leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Guzy zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.

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

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksaban nie powinien być stosowany w profilaktyce zakrzepicy u pacjentów, którzy niedawno przeszli przezcewnikową wymianę zastawki aortalnej (TAVR). Bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały badane u pacjentów z protezami zastawek serca, dlatego nie ma danych potwierdzających, że rywaroksaban zapewnia odpowiednią antykoagulację w tej populacji pacjentów. Leczenie produktem Svarya nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym rywaroksabanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności u pacjentów z potrójnym wynikiem dodatnim (w przypadku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał anti-beta 2-glikoproteiny I), leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistami witaminy K.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przechodzą PCI z implantacją stentu

Dane kliniczne pochodzą z badania interwencyjnego, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, poddanych PCI z implantacją stentu. Dane dotyczące skuteczności produktu w tej populacji są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1). Nie ma dostępnych danych dotyczących takich pacjentów z udarem mózgu/przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) w wywiadzie.

Pacjenci z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną lub pacjenci wymagający trombolizy lub embolektomii płucnej

Svarya nie jest zalecany jako alternatywa dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub mogą być poddani trombolizie lub embolektomii płucnej, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone w tych sytuacjach klinicznych.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie

W przypadku zastosowania znieczulenia nerwowo-ośrodkowego (znieczulenia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, które może prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może wzrosnąć w wyniku pooperacyjnego stosowania cewników zewnątrzoponowych lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę. Ryzyko może również wzrosnąć w wyniku urazowego lub powtarzanego nakłucia zewnątrzoponowego lub rdzeniowego. Pacjentów należy często monitorować pod kątem objawów neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu nerwowo-ośrodkowego lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymać leki przeciwzakrzepowe w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu 15 mg rywaroksabanu w takich sytuacjach.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko krwawienia związane z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia nerwowo-ośrodkowego (zewnątrazonowego/rdzeniowego) lub nakłucia rdzeniowego, należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrazonowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy szacuje się, że działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest niewielkie. Jednak dokładny czas osiągnięcia wystarczająco niskiego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany i należy go rozważyć w stosunku do pilności procedury diagnostycznej.

W przypadku usunięcia cewnika zewnątrazonowego i w oparciu o ogólną charakterystykę farmakokinetyczną, po ostatnim podaniu rywaroksabanu powinno upłynąć co najmniej 2-krotność okresu półtrwania, tj. co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Po usunięciu cewnika przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu powinno upłynąć co najmniej 6 godzin.

W przypadku wystąpienia urazowego nakłucia podanie rywaroksabanu należy opóźnić o 24 godziny. Nie ma dostępnych danych dotyczących terminu założenia lub usunięcia cewnika nerwowo-ośrodkowego u dzieci podczas stosowania produktu Svarya. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencjach chirurgicznych
Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu inwazyjnego lub interwencji chirurgicznej, należy przerwać stosowanie produktu Svarya 15 mg co najmniej 24 godziny przed zabiegiem, jeśli to możliwe i zgodnie z oceną kliniczną lekarza.

Jeśli zabiegu nie można opóźnić, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia w stosunku do pilności interwencji.

Svarya należy wznowić jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile pozwala na to stan kliniczny i lekarz prowadzący stwierdził ustabilizowanie hemostazy (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Reakcje dermatologiczne

W okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka i zespół DRESS, związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia: w większości przypadków reakcja pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki skórnej (np. rozprzestrzeniającej się, intensywnej i/lub pęcherzowej) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości w połączeniu z zmianami błony śluzowej należy przerwać stosowanie rywaroksabanu.

Informacje o substancjach pomocniczych

Makrogolglicerol hydroksystearnian może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji w populacji pediatrycznej nie jest znany. Poniższe dane dotyczące interakcji uzyskano u osób dorosłych, a w przypadku populacji pediatrycznej należy uwzględnić ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało 2,6-krotny / 2,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,7-krotny / 1,6-krotny wzrost średniej wartości C_{max} , co spowodowało znaczny wzrost działania farmakodynamicznego, który może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Svarya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i posakonazol, lub inhibitorami proteazy HIV. Substancje czynne te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne silnie hamujące tylko jedną z dróg eliminacji rywaroksabanu, CYP3A4 lub P-gp, zwiększą stężenie rywaroksabanu w osoczu w mniejszym stopniu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uważana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor P-gp, spowodowała 1,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,4-krotny wzrost $C_{(max)}$. Interakcja z klarytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 i P-gp, spowodowała 1,3-krotny wzrost średniej wartości AUC i C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego 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) spowodowała 1,8-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek erytromycyna spowodowała 2,0-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost $C_{(max)}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne w stosunku do działania niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Flukonazol (400 mg raz na dobę), uważany za umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodował 1,4-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,3-krotny wzrost średniej wartości C_{max} . Interakcja z flukonazolem prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących dronedaronu należy unikać jednoczesnego stosowania tego leku z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w pojedynczej dawce) i rywaroksabanu (10 mg w pojedynczej dawce) zaobserwowano addytywny wpływ na aktywność anty-czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na wyniki testów krzepnięcia (PT, aPTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów innymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

NLPZ/inhibitory agregacji płytek krwi

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) i 500 mg naproksenu. Niemniej jednak mogą występować osoby z bardziej wyraźną odpowiedzią farmakodynamiczną.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania rywaroksabanu i 500 mg kwasu acetylosalicylowego.

Klopidogrel (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg dawka podtrzymująca) nie wykazywał interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale u podgrupy pacjentów zaobserwowano

istotne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, poziomem P-selektyny lub receptorów GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów NLPZ (w tym kwasem acetylosalicylowym) i inhibitorami agregacji płytek krwi, ponieważ produkty lecznicze te zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, może istnieć możliwość zwiększonego ryzyka krwawienia u pacjentów w przypadku jednoczesnego stosowania SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszany wpływ na płytki krwi. Podczas jednoczesnego stosowania w programie klinicznym dotyczącym rywaroksabanu we wszystkich grupach terapeutycznych zaobserwowano wyższe wartości liczbowe poważnych lub niepoważnych krwawień o znaczeniu klinicznym.

Warfaryna

Przejście pacjentów z leczenia antagonistą witaminy K, warfaryną (INR 2,0 do 3,0), na leczenie rywaroksabanem (20 mg) lub z leczenia rywaroksabanem (20 mg) na leczenie warfaryną (INR 2,0 do 3,0) spowodowało wzrost czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) w stopniu większym niż addytywnym (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), natomiast wpływ na aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania rywaroksabanu w okresie konwersji, można zastosować test aktywności anty-czynnika Xa, PiCT i Heptest, ponieważ warfaryna nie miała wpływu na wyniki tych testów. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wszystkie testy (w tym PT, aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały wyłącznie działanie rywaroksabanu.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania warfaryny w okresie konwersji, można zastosować pomiar INR przy $C_{\text{minimalnym}}$ rywaroksabanu (24 godziny po poprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ w tym momencie rywaroksaban ma minimalny wpływ na ten test. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, spowodowało około 50% spadek średniej wartości AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszył równoległy spadek jego działania farmakodynamicznego. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*)) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia rywaroksabanu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany pod kątem objawów zakrzepicy.

Inne terapie stosowane jednocześnie

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania rywaroksabanu z midazolamem (substratem CYP3A4), digoksyną (substratem P-gp), atorwastatyną (substratem CYP3A4 i P-gp) lub omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie indukuje żadnych głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

Parametry laboratoryjne

Parametry krzepnięcia (np. PT, aPTT, HepTest) ulegają zmianom zgodnie z oczekiwanym mechanizmem 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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Ze względu na potencjalne działanie toksyczne na rozrodczość, nieodłączne ryzyko krwawienia oraz dowody na to, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka matki.

Dlatego też stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/powstrzymaniu się od leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących wpływu rywaroksabanu na płodność u ludzi. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Pacjenci doświadczający tych działań niepożądanych nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniono w trzynastu kluczowych badaniach III fazy (patrz Tabela 1).

Ogółem rywaroksabanem leczono 69 608 dorosłych pacjentów w dziewiętnastu badaniach III fazy oraz 488 pacjentów pediatrycznych w dwóch badaniach II fazy i dwóch badaniach III fazy.

Tabela 1: Liczba pacjentów objętych badaniem, całkowita dobową dawką i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dzienna	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u dorosłych poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Zapobieganie VTE u pacjentów z chorobami ogólnymi	3997	10 mg	39 dni

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom	6790	Dzień 1–21: 30 mg Dzień 22 i kolejne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji jak u dorosłych leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich przy dawce 20 mg rywaroksabanu raz na dobę	12 miesięcy
Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z nie zastawkowym migotaniem przedsionków	7750	20 mg	41 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym u pacjentów po ACS	10 225	odpowiednio 5 mg lub 10 mg, podawane łącznie z ASA lub ASA w połączeniu z kłopidogrelem lub tiklopidyną	31 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg podawane jednocześnie z ASA lub 10 mg samodzielnie	47 miesięcy
	3256	5 mg podawane jednocześnie z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którzy dostali co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

**Dane z badania VOYAGER PAD

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

Tabela 2: Częstość występowania krwawień* i niedokrwistości u pacjentów, którzy dostali rywaroksaban w zakończonych badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Wszelkie krwawienia	Niedokrwistość
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) u dorosłych poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z chorobami wewnętrznymi	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotom	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych migotaniem przedsionków	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po ACS	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym 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*** [#]

* We wszystkich badaniach dotyczących rywaroksabanu wszystkie zdarzenia krwotoczne są gromadzone, zgłaszane i rozpatrywane.

** W badaniu COMPASS odnotowano niską częstość występowania niedokrwistości, ponieważ zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych

*** Zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabela działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem rywaroksabanu u dorosłych i dzieci jest podsumowana w tabeli 3 poniżej według klas układów narządów (w MedDRA) i częstości występowania ().

Częstość występowania definiuje się jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwienie (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	Trombocytoza (w tym zwiększona liczba płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, bóle głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenia			
Zaburzenia oka				
Krwotok z oczu (w tym krwotok				

spojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu), bóle żołądkowo-jelitowe i brzuszne, niestrawność, nudności, zaparcia ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej (z towarzyszącym wzrostem aktywności ALT lub bez niego), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki uogólnionego świądu), wysypka, wybroczyny, krwotoki podskórne i podskórne krwawienia	Pokrzywka		Zespół Stevensa- Johnsona/ toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				

Ból kończyn ^A	Wylew krwi do stawu	Krwotok domięśniowy		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i krwotok miesięczkowy ^B), zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek wtórna do krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, Nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, zmniejszenie ogólnej siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie)	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 (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany) stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce VTE u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i profilaktyce nawrotów, bardzo często występujących u kobiet poniżej 55 roku życia

C: obserwowane jako rzadkie w profilaktyce zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u pacjentów po ACS (po przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie produktu Svarya może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości poprzekrwotocznej. Objawy, nasilenie (w tym zgon) będą się różnić w zależności od lokalizacji i stopnia lub zakresu krwawienia i/lub niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem. Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i/lub stosujących jednocześnie leki wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoczne”). Krwawienia miesiączkowe mogą być nasilone i/lub przedłużone.

Powikłania krwotoczne mogą objawiać się osłabieniem, błądzą, zawrotami głowy, bólem głowy lub niewyjaśnionym obrzękiem, dusznością i niewyjaśnionym wstrząsem. W niektórych przypadkach w wyniku niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia serca, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W przypadku rywaroksabanu zgłaszano znane powikłania wtórne do ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałowej i niewydolność nerek spowodowana hipoperfuzją lub nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z dwóch badań fazy II i jednego badania fazy III z otwartą grupą kontrolną, przeprowadzonych u pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zasadniczo podobne dla rywaroksabanu i leku porównawczego w różnych grupach wiekowych pacjentów pediatrycznych. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do profilu obserwowanego w populacji dorosłych i spójny w różnych podgrupach wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona ze względu na małą liczbę pacjentów.

U pacjentów pediatrycznych częściej niż u dorosłych zgłaszano bóle głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienia z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), częstoskurcz (częsty, 1,5%), wzrost stężenia bilirubiny (częsty, 1,5%) i wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej (niezbyt częsty, 0,7%). Podobnie jak w populacji dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) nastoletnich dziewcząt po pierwszej miesiączce.

Trombocytopenia obserwowana w doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu w populacji dorosłych występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych z udziałem dzieci. Działania niepożądane produktu u dzieci miały głównie nasilenie od łagodnego 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 odnotowano 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”). Dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie u dorosłych przy dawkach ponadterapeutycznych wynoszących 50 mg rywaroksabanu lub więcej oczekuje się efektu pułapowego bez dalszego wzrostu średniego stężenia w osoczu, jednak nie ma danych dotyczących dawek ponadterapeutycznych u dzieci.

Specyficzny środek odwracający działanie (andeksanet alfa) antagonizujący działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu jest dostępny dla dorosłych, ale nie został zatwierdzony u dzieci (patrz charakterystyka produktu leczniczego andeksanet alfa).

W przypadku przedawkowania rywaroksabanu można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy odpowiednio opóźnić kolejne podanie rywaroksabanu lub przerwać leczenie. Okres półtrwania rywaroksabanu u dorosłych wynosi około 5 do 13 godzin. Okres półtrwania u dzieci, oszacowany przy użyciu modeli farmakokinetyki populacyjnej (popPK), jest krótszy (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie do ciężkości i lokalizacji krwawienia. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w przypadku ciężkiego krwawienia z nosa), chirurgiczna hemostaza z zastosowaniem procedur kontroli krwawienia, uzupełnienie płynów i wsparcie hemodynamiczne, produkty krwiopochodne (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od współistniejącej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytki krwi.

Jeśli krwawienia nie można opanować za pomocą powyższych środków, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który antagonizuje działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, lub specyficznego środka prokoagulacyjnego, takiego jak koncentrat kompleksu protrombiny (PCC), aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (APCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Jednak obecnie doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tych produktów leczniczych u dorosłych i dzieci otrzymujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone. Zalecenie opiera się również na ograniczonych danych pozaklinicznych. Należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i dostosować dawkę w zależności od poprawy krwawienia. W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem ds. krzepnięcia (patrz punkt 5.1).

Nie oczekuje się, aby siarczan protaminy i witamina K wpływały na działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu. Doświadczenia dotyczące stosowania kwasu traneksamowego u dorosłych otrzymujących rywaroksaban są ograniczone, a doświadczenia dotyczące stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyny nie istnieją. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania tych środków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma naukowych podstaw do stwierdzenia korzyści ani doświadczenia w stosowaniu ogólnoustrojowego środka hemostatycznego desmopresyny u osób otrzymujących rywaroksaban. Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce selektywnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa o biodostępności po podaniu doustnym. Hamowanie czynnika Xa przerywa wewnętrzną i zewnętrzną ścieżkę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno tworzenie się trombiny, jak i rozwój skrzepów. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowanego czynnika II) i nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi zaobserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Czas protrombinowy (PT) jest zależny od dawki rywaroksabanu i ściśle koreluje z stężeniem w osoczu (wartość r wynosi 0,98), jeśli do oznaczenia używa się neoplastyny. Inne odczynniki dałyby inne wyniki. Odczyt czasu protrombinowego należy wykonywać w sekundach, ponieważ INR jest skalibrowany i zatwierdzony wyłącznie dla kumaryn i nie może być stosowany dla żadnych innych leków przeciwzakrzepowych.

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawrotów, 5/95 percentyle PT (Neoplastin) 2–4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie maksymalnego działania) dla dawki 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę wynosiły od 17 do 32 s, a dla dawki 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 s. W momencie osiągnięcia minimalnego stężenia (8–16 godzin po przyjęciu tabletki) 5/95 percentyle dla dawki 15 mg dwa razy na dobę wynosiły od 14 do 24 sekund, a dla dawki 20 mg raz na dobę (18–30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.

U pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, otrzymujących rywaroksaban w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej, 5/95 percentyle dla PT (Neoplastin) 1–4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie maksymalnego działania) u pacjentów leczonych dawką 20 mg raz na dobę wynosiły od 14 do 40 sekund, a u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek leczonych dawką 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W momencie osiągnięcia minimalnego stężenia (16–36 godzin po przyjęciu tabletki) 5/95 percentyle u pacjentów leczonych dawką 20 mg raz na dobę wynosiły od 12 do 26 sekund, a u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek leczonych dawką 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

W badaniu farmakologii klinicznej dotyczącym odwrócenia farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n = 22$) oceniano działanie pojedynczych dawek (50 IU/kg) dwóch różnych rodzajów PCC: 3-czynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego PCC (czynniki II, VII, IX i X). PCC z 3 czynnikami zmniejszył średnie wartości PT Neoplastin o około 1,0 sekundę w ciągu 30 minut, w porównaniu do zmniejszenia o około 3,5 sekundy obserwowanego w przypadku PCC z 4 czynnikami. Natomiast PCC z 3 czynnikami miał większy i szybszy ogólny wpływ na odwrócenie zmian w endogennej generacji trombiny niż PCC z 4 czynnikami (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny aktywowanej (aPTT) i HepTest również ulegają wydłużeniu w sposób zależny od dawki, jednak nie są one zalecane do oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia rywaroksabanem w rutynowej praktyce klinicznej.

Jednakże, jeśli jest to wskazane klinicznie, stężenie rywaroksabanu można mierzyć za pomocą skalibrowanych testów ilościowych anty-czynnika Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

PT (odczynniki neoplastynowy), aPTT i test anty-Xa (za pomocą skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa, a nachylenie krzywej jest bliskie 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z wyższymi lub niższymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem. Jednakże, jeśli jest to wskazane klinicznie, stężenia rywaroksabanu można mierzyć za pomocą skalibrowanych testów ilościowych anty-czynnik Xa w mcg/l (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci przedstawiono w tabeli 13 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do oznaczania stężenia rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględnić dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu skuteczności ani bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi

Program badań klinicznych dotyczących rywaroksabanu miał na celu wykazanie skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.

W kluczowym badaniu ROCKET AF z podwójnie ślepą próbą 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min) lub warfarynę w dawce dostosowanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 19 miesięcy, a całkowity czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

Rivaroksaban nie był gorszy od warfaryny pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego udar mózgu i zatorowość ogólnoustrojową niezwiązaną z OUN. W populacji leczonej zgodnie z protokołem udar mózgu lub zatorowość ogólnoustrojowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% rocznie) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% rocznie) (HR 0,79; 95% CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ dla równoważności). Wśród wszystkich randomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT, zdarzenia pierwotne wystąpiły u 269 pacjentów przyjmujących rywaroksaban (2,12% rocznie) i u 306 pacjentów przyjmujących warfarynę (2,42% rocznie) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ dla równoważności; $P = 0,117$ dla wyższości). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badanych w porządku hierarchicznym w analizie ITT, przedstawiono w tabeli 4.

Wśród pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym (2,0 do 3,0) średnio przez 55% czasu (mediana, 58%; rozstęp międzykwartylowy, 43 do 71). Wpływ rywaroksabanu nie różnił się w zależności od poziomu TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodkach w równych kwartylach ($P = 0,74$ dla interakcji). W najwyższym kwartylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,74 (95% CI, 0,49–1,12).

Częstość występowania głównego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne i niepoważne zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie) była podobna w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 5).

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

Badana populacja	Analizy ITT dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z	Warfaryna dostosowywana do docelowego INR	HR (95% CI) Wartość p, test na wyższość

	umiarkowaną niewydolnością nerek) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny od 2,0 do 3,0) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	
Udar mózgu i zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Udar mózgu, zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Udar mózgu, zatorowość ogólnoustrojowa poza 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 ogólnoustrojowa poza 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 z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych ^{a)}		
Dawka produktu	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	Warfaryna dostosowywana do docelowego INR 2,5 (zakres terapeutyczny zakres 2,0 do 3,0) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	HR (95% CI) Wartość p
Duże i inne niż duże zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Poważne zdarzenia krwotoczne	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Zgony spowodowane krwawieniem*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Krytyczne krwawienie z 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
Spadek stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Przetoczenie 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Niewielkie zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie	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 bezpieczeństwa, poddana leczeniu
* Nominalnie istotne

Oprócz badania III fazy ROCKET AF przeprowadzono prospektywne, jednoramienne, po rejestracji, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XANTUS) z centralną oceną wyników, w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w praktyce klinicznej. Średni wynik w skali CHADS₂ wyniósł 1,9, a wynik w skali HAS-BLED wyniósł 2,0 w badaniu XANTUS, w porównaniu ze średnim wynikiem w skali CHADS₂ wynoszącym 3,5 i wynikiem w skali HAS-BLED wynoszącym 2,8 w badaniu ROCKET AF. Poważne krwawienia wystąpiły u 2,1 na 100 pacjentolat. Śmiertelne krwotoki odnotowano u 0,2 na 100 pacjentolat, a krwotoki śródczaszkowe u 0,4 na 100 pacjentolat. Udar lub zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN odnotowano u 0,8 na 100 pacjentolat. Te obserwacje w praktyce klinicznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu obejmującym ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi. Częstość występowania udaru niedokrwienego wynosiła 0,70 (95% CI 0,44–1,13) na 100 pacjentolat. Krwawienia wymagające hospitalizacji wystąpiły z częstością na 100 pacjentolat wynoszącą 0,43 (95% CI 0,31–0,59) dla krwawień śródczaszkowych, 1,04 (95% CI 0,65–1,66) dla krwawień z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31–0,53) w przypadku krwawień z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25–0,65) w przypadku innych krwawień.

Pacjenci poddani kardiowersji

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie eksploracyjne z zaślepioną oceną punktu końcowego (X-VERT) z udziałem 1504 pacjentów (nieprzyjmujących wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych i leczonych wcześniej) z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, u których planowano kardiowersję, w celu porównania rywaroksabanu z dostosowaną dawką VKA (randomizacja 2:1) w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowano strategię kardiowersji pod kontrolą TEE (1–5 dni leczenia przed zabiegiem) lub kardiowersji konwencjonalnej (co najmniej trzy tygodnie leczenia przed zabiegiem). Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (wszystkie udary, przemijające napady niedokrwienne, zatorowość pozamózgowa, zawał mięśnia sercowego (MI) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 5 (0,5%) pacjentów w grupie rywaroksabanu (n = 978) i u 5 (1,0%) pacjentów w grupie VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15–1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Główny wynik dotyczący bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpił u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban (n = 988) i VKA (n = 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21–2,67; populacja bezpieczeństwa). To badanie eksploracyjne wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo między grupami leczonymi rywaroksabanem i VKA w warunkach kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy poddani zostali PCI z implantacją stentu

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przeszli PCI z implantacją stentu z powodu pierwotnej choroby miażdżycowej, w celu porównania bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia rywaroksabanem i jednego schematu leczenia VKA. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do ogólnej 12-miesięcznej terapii. Pacjenci z udarem lub TIA w wywiadzie zostali wykluczeni z badania.

Grupa 1 otrzymywała rywaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min) oraz inhibitor P2Y₁₂. Grupa 2 otrzymywała rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę oraz DAPT (podwójną terapię przeciwplatekową, tj. kłopidogrel w dawce 75 mg [lub alternatywny inhibitor P2Y₁₂] oraz niską dawkę kwasu acetylosalicylowego

[ASA]) przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie rywaroksaban w dawce 15 mg (lub 10 mg u pacjentów z klirensem kreatyniny 30–49 ml/min) raz na dobę w połączeniu z niską dawką ASA. Grupa 3 otrzymywała dostosowaną dawkę VKA w połączeniu z DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie dostosowaną dawkę VKA w połączeniu z niską dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa, klinicznie istotne zdarzenia krwotoczne, wystąpiły 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; $p < 0,001$ oraz HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80; $p < 0,001$). Drugorzędowy punkt końcowy (złożony z zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczne zmniejszenie liczby klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych w porównaniu ze schematem leczenia VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przeszli PCI z implantacją stentu.

Głównym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności (w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich

Program kliniczny dotyczący rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i dalszym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotom.

W czterech randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) przebadano ponad 12 800 pacjentów, a dodatkowo przeprowadzono z góry określoną zbiorczą analizę badań Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity łączny czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT przebadano 3449 pacjentów z ostrym zakrzepicą żył głębokich pod kątem leczenia zakrzepicy żył głębokich i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pacjenci z objawową zatorowością płucną zostali 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 zakrzepicy żył głębokich podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE przebadano 4832 pacjentów z ostrym zatorem płucnym pod kątem leczenia zatoru płucnego i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy, w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej PE podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

Zarówno w badaniu Einstein DVT, jak i Einstein PE schemat leczenia porównawczego obejmował podawanie enoksaparyny przez co najmniej 5 dni w połączeniu z leczeniem antagonistami witaminy K do momentu osiągnięcia terapeutycznego zakresu PT/INR ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano, dostosowując dawkę antagonisty witaminy K w celu utrzymania wartości PT/INR w terapeutycznym zakresie od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną było badanych pod kątem zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowe 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy ukończyli 6-12-miesięczne leczenie zakrzepicy żyłnej, w zależności od oceny klinicznej badacza. Rivaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę porównywano z placebo.

W badaniach Einstein DVT, PE i Extension zastosowano te same z góry określone pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności

było nawracające VTE z objawami, definiowane jako połączenie nawracającego DVT lub śmiertelnego lub nieśmiertelnego PE. Drugorzędowym punktem końcowym skuteczności było połączenie nawracającego DVT, nieśmiertelnego PE i śmiertelności z wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice 3396 pacjentów z potwierdzonym objawowym zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną, którzy ukończyli 6-12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego, było badanych pod kątem zapobiegania śmiertelnej zatorowości płucnej lub nieśmiertelnej nawracającej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Pacjenci z wskazaniem do kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego w dawkach terapeutycznych zostali wykluczeni z badania. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnej daty randomizacji (mediana: 351 dni). Porównano rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg raz na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była nawracająca VTE z objawami, definiowana jako połączenie nawracającej DVT lub śmiertelnej lub nieśmiertelnej PE.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 6) wykazano, że rywaroksaban nie ustępuje enoksaparynie/VKA pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności ($p < 0,0001$ (test na równoważność); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (test wyższości)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona z HR wynoszącym 0,67 (95% CI: 0,47–0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 60,3% czasu w przypadku średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 189 dni oraz odpowiednio przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością nawrotów VTE ($P = 0,932$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) oraz drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) była podobna w obu grupach terapeutycznych.

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

Populacja badana	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1718
Objawowe nawracające VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawracająca PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (0,1%)	0
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0001$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (lepszy)

W badaniu Einstein PE (patrz tabela 7) wykazano, że rywaroksaban nie jest gorszy od enoksaparyny/VKA pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności ($p=0,0026$ (test na równoważność); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona z HR wynoszącym 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominalna wartość $p = 0,275$. Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 63% czasu średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 215 dni oraz odpowiednio przez 57%, 62% i 65% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością występowania nawracających VTE () ($p=0,082$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) była nieco niższa w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% (249/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% (274/2405)). Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienia) była niższa w grupie otrzymującej rywaroksaban (1,1% (26/2412)) niż w grupie otrzymującej enoksaparynę/VKA (2,2% (52/2405)), przy HR wynoszącym 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

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

Populacja badana	4832 pacjentów z ostrą objawową zatorowością płucną	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2413
Objawowe nawracające VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawracająca PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	0	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0026$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 1,123 (0,749–1,684)

Przeprowadzono z góry określone zbiorcze analizy wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania uzyskane na podstawie zbiorczej analizy badań III fazy Einstein DVT i Einstein PE

Populacja badana	8281 pacjentów z ostrym objawowym zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)}	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12

	3, 6 lub 12 miesięcy N=4150	miesiące N=4131
Objawowe nawracające VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowe nawracające PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	388 (9,4%)	412 (10,0)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0001$ (nie gorsza skuteczność w stosunku do wcześniej określonego HR wynoszącego 1,75); HR: 0,886 (0,661–1,186)

Wstępnie określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) w analizie zbiorczej została zgłoszona z HR wynoszącym 0,771 (95% CI: 0,614–0,967), nominalna wartość $p = 0,0244$.

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 9) rywaroksaban był lepszy od placebo pod względem pierwotnych i wtórnych wyników skuteczności. W przypadku pierwotnego wyniku bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) odnotowano nieistotną statystycznie wyższą częstość występowania u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. W przypadku wtórnego wyniku bezpieczeństwa (poważne lub istotne klinicznie niepoważne) wykazały wyższe wskaźniki u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

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

Populacja badana	1197 pacjentów kontynuowało leczenie i profilaktykę nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Dawka i czas trwania leczenia	Rivaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesięcy N=602	Placebo 6 lub 12 miesięcy N=594
Objawowa nawracająca VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawracająca PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne, ale nie poważne krwawienie	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (wyższość), HR: 0,185 (0,087–0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 10) zarówno rywaroksaban w dawce 20 mg, jak i 10 mg wykazały wyższość nad kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności. Główny punkt końcowy bezpieczeństwa

(poważne zdarzenia krwotoczne) był podobny u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg.

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

Populacja badana	3396 pacjentów kontynuowało profilaktykę nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawka produktu	Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę N=1107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Mediana czasu trwania leczenia [rozstęp międzykwartyłowy]	349 [189–362] dni	353 [190–362] dni	350 [186–362] dni
Objawowe nawracające VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowa nawracająca PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawracająca VTE, zawał serca, udar mózgu lub zatorowość pozamózgowa zatorowość ogólnoustrojowa	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienia niepoważne	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Objawowe nawracające VTE lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (wyższość) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę vs ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (wyższość) 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), $p = 0,0009$ (nominalne)

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

Oprócz programu III fazy EINSTEIN przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XALIA) z centralną oceną wyników, obejmujące nawracające VTE, poważne krwawienia i zgony. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrym DVT w celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu w porównaniu ze standardową terapią przeciwzakrzepową stosowaną w praktyce klinicznej.

Częstość występowania poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn dla rywaroksabanu wyniosła odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wystąpiły różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, w tym w wieku, nowotworach i zaburzeniach czynności nerek. W celu skorygowania zmierzonych różnic wyjściowych zastosowano wcześniej określoną analizę stratyfikowaną opartą na skali skłonności, jednak pomimo tego na wyniki mogą mieć wpływ pozostałe czynniki zakłócające. Skorygowane współczynniki ryzyka (HR) porównujące rywaroksaban i standardową terapię w odniesieniu do poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z

wszystkich przyczyn wyniosły odpowiednio 0,77 (95% CI 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07).

Wyniki te w praktyce klinicznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez historii nowotworów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w leczeniu lub zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Częstość występowania na 100 pacjentolat objawowych/klinicznie widocznych zdarzeń VTE/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 wymagające hospitalizacji wystąpiły z częstością zdarzeń na 100 pacjentolat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23–0,42) w przypadku krwawień śródczaszkowych, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) w przypadku krwawień z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31–0,54) w przypadku innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u pacjentów pediatrycznych

W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych przebadano łącznie 727 dzieci z potwierdzonym ostrym VTE, z których 528 otrzymało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do 18 lat spowodowało ekspozycję na rywaroksaban podobną do obserwowanej u dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę, co potwierdzono w badaniu III fazy (patrz punkt 5.2).

Badanie III fazy EINSTEIN Junior było randomizowanym, kontrolowanym aktywnym lekiem, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do < 18 lat) z potwierdzonym ostrym VTE.

W badaniu wzięło udział 276 dzieci w wieku od 12 do < 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat oraz 54 dzieci w wieku < 2 lat.

Wskaźnikowe VTE sklasyfikowano jako VTE związane z cewnikiem centralnym (CVC-VTE; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie porównawczej), zakrzepicy żył mózgowych i zatok (CVST; 74/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie porównawczej) oraz wszystkich innych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (zakrzepica żylna pozakateterowa; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie porównawczej). Najczęstszym objawem zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do < 18 lat była zakrzepica żylna niezwiązana z cewnikiem centralnym (non-CVC-VTE) u 211 (76,4%); u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat i od 2 do < 6 lat była CVST u odpowiednio 48 (47,5%) i 35 (50,7%) pacjentów; a u dzieci w wieku < 2 lat była CVC-VTE u 37 (68,5%) pacjentów. W grupie pacjentów otrzymujących rywaroksaban nie było dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie OUN (13 pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban i 9 pacjentów w grupie porównawczej).

VTE było wywołane przez trwałe, przejściowe lub zarówno trwałe, jak i przejściowe czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie terapeutycznymi dawkami UFH, LMWH lub fondaparynuksem przez co najmniej 5 dni, a następnie zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej dawki rywaroksabanu dostosowane do masy ciała lub do grupy porównawczej (heparyny, VKA) na główny okres leczenia trwający 3 miesiące (1 miesiąc w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z CVC-VTE). Pod koniec głównego okresu leczenia w badaniu, jeśli było to klinicznie wykonalne, powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe metodą, które zostało wykonane na początku badania. Leczenie w badaniu można było w tym momencie przerwać lub, według uznania

badacza, kontynuować łącznie do 12 miesięcy (w przypadku dzieci poniżej 2 roku życia z CVC-VTE do 3 miesięcy).

Głównym kryterium oceny skuteczności było nawracające VTE z objawami. Głównym kryterium oceny bezpieczeństwa było połączenie poważnego krwawienia i klinicznie istotnego krwawienia niebędącego poważnym (CRNMB). Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały ocenione centralnie przez niezależną komisję, która nie miała wiedzy na temat przydziału leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawracające VTE wystąpiły w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie porównawczej u 5 z 165 pacjentów. Połączenie poważnych krwawień i CRNMB odnotowano u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych lekiem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (nawracające objawowe VTE plus poważne krwawienia) odnotowano w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej lek porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja obciążenia zakrzepowego w powtórным badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów w grupie otrzymującej lek porównawczy. Wyniki te były zasadniczo podobne w poszczególnych grupach wiekowych. W grupie leczonej rywaroksabanem u 119 (36,2%) dzieci wystąpiło krwawienie związane z leczeniem, a w grupie porównawczej u 45 (27,8%) dzieci.

Tabela 11: Wyniki skuteczności na koniec głównego okresu leczenia

Zdarzenie	Rywaroksaban N=335*	Lek porównawczy N=165*
Nawracająca VTE (pierwotny punkt końcowy skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Złożone: objawowe nawracające VTE + bezobjawowe pogorszenie w powtórным badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Złożone: Objawowe nawracające VTE + bezobjawowe pogorszenie + brak zmian w powtórным badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Normalizacja przy powtórным badaniu obrazowym	12 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%–33,0%)
Złożone: objawowe nawracające VTE + 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 = pełny zestaw analiz, wszystkie dzieci, które zostały losowo przydzielone

Tabela 12: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na koniec głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	Komparator N=162
Składowe: poważne krwawienie + CRNMB (główny wynik bezpieczeństwa wynik)	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	2 (1,2%, 95% CI

	0,0% – 1,1%)	0,2% – 4,3%)
Wszelkie krwawienia związane z leczeniem	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = zestaw analizy bezpieczeństwa, wszystkie dzieci, które zostały losowo przydzielone do badania i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego.

Skuteczność i profil bezpieczeństwa rywaroksabanu były w dużej mierze podobne w populacji dzieci z VTE i populacji dorosłych z DVT/PE, jednak odsetek pacjentów z krwawieniem był wyższy w populacji dzieci z VTE w porównaniu z populacją dorosłych z DVT/PE.

Pacjenci z wysokim ryzykiem potrójnie dodatniego zespołu antyfosfolipidowego

W sponsorowanym przez badacza, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z zaślepioną oceną punktu końcowego porównano rywaroksaban z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy i którzy byli narażeni na wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wynik dodatni we wszystkich 3 testach antyfosfolipidowych: antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała anty-beta 2-glikoproteina I). Badanie zostało przedwcześnie zakończone po włączeniu 120 pacjentów z powodu nadmiernej liczby zdarzeń wśród pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban. Średni czas obserwacji wyniósł 569 dni. 59 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg (15 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min), a 61 do grupy otrzymującej warfarynę (INR 2,0-3,0). Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej rywaroksaban (4 udary niedokrwienne i 3 zawały mięśnia sercowego). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę. Poważne krwawienia wystąpiły u 4 pacjentów (7%) z grupy otrzymującej rywaroksaban i u 2 pacjentów (3%) z grupy otrzymującej warfarynę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedłożenia wyników badań dotyczących stosowania rywaroksabanu we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniższe informacje oparte są na danych uzyskanych u osób dorosłych.

Rywaroksaban jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie (C_{max}) osiąga się w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu tabletki.

Wchłanianie doustne rywaroksabanu jest prawie całkowite, a biodostępność doustna jest wysoka (80–100%) dla

2,5 mg i 10 mg, niezależnie od tego, czy pacjent był na czczo, czy po posiłku. Przyjmowanie produktu z posiłkiem nie wpływa na AUC ani C_{max} rywaroksabanu w dawkach 2,5 mg i 10 mg.

Ze względu na zmniejszony stopień wchłaniania, biologiczną dostępność doustną tabletek 20 mg na czczo określono na 66%. W przypadku przyjmowania tabletek rywaroksabanu 20 mg wraz z posiłkiem obserwowano wzrost średniej wartości AUC o 39% w porównaniu z przyjmowaniem tabletek na czczo, co wskazuje na niemal całkowite wchłanianie i wysoką biologiczną dostępność doustną. Rywaroksaban 15 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę na czczo. W warunkach po posiłku tabletki rywaroksabanu w dawkach 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazały proporcjonalność do dawki. Przy wyższych dawkach rywaroksaban wykazuje wchłanianie ograniczone rozpuszczalnością, ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszoną szybkością wchłaniania wraz ze wzrostem dawki.

Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, a zmienność międzyosobnicza (CV%) wynosi od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Odnotowano 29% i 56% spadek AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką, gdy granulat rywaroksabanu jest uwalniany w proksymalnej części jelita cienkiego. Ekspozycja ulega dalszemu zmniejszeniu, gdy rywaroksaban jest uwalniany w dystalnej części jelita cienkiego lub w okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie do żołądka, ponieważ może to spowodować zmniejszenie wchłaniania i związane z tym zmniejszenie ekspozycji na rywaroksaban.

Wykazano biorównoważność produktu w postaci lamelki rozpadającej się w jamie ustnej w porównaniu z tabletką w dawce 10 mg na czczo, a także w dawce 20 mg po posiłku.

Dzieci i młodzież

Dzieciom podawano tabletki lub zawiesinę doustną rywaroksabanu podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku lub spożyciu pokarmu, popijając typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne dawkowanie u dzieci. Podobnie jak u dorosłych, rywaroksaban jest łatwo wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletek lub granulek do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnic w szybkości wchłaniania ani w stopniu wchłaniania między tabletkami a granulami do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po podaniu dożylnym dzieciom, dlatego bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności przy zwiększających się dawkach (w mg/kg masy ciała), co sugeruje ograniczenia wchłaniania przy wyższych dawkach, nawet gdy lek jest przyjmowany wraz z posiłkiem.

Lamelki rozpadające się w jamie ustnej zawierające 15 mg rywaroksabanu należy przyjmować podczas posiłku lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza u dorosłych jest wysokie i wynosi około 92% do 95%, przy czym głównym składnikiem wiążącym jest albumina surowicy. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a V_{ss} wynosi około 50 litrów.

Dzieci i młodzież

Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice w wiązaniu rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych w porównaniu z dorosłymi. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. V_(ss) oszacowana na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po doustnym podaniu rywaroksabanu zależy od masy ciała i może być opisana za pomocą funkcji allometrycznej, ze średnią wartością 113 l dla pacjenta o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja

U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu ulega degradacji metabolicznej, z czego połowa jest następnie eliminowana przez nerki, a druga połowa przez kał. Ostatnia 1/3 podanej dawki ulega bezpośredniemu wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej substancji czynnej z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 i mechanizmy niezależne od CYP.

Utleniająca degradacja grupy morfolinonowej i hydroliza wiązań amidowych są głównymi miejscami biotransformacji. Na podstawie badań *in vitro* rywaroksaban jest substratem białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i Bcrp (białko oporności na raka piersi).

Niezmieniony rywaroksaban jest najważniejszym związkiem w osoczu ludzkim, bez obecności głównych lub aktywnych metabolitów krążących. Przy klirensie ogólnoustrojowym wynoszącym około 10 l/h rywaroksaban można zaklasyfikować jako substancję o niskim klirensie. Po podaniu dożylnym dawki 1 mg okres półtrwania wynosi około 4,5 godziny. Po podaniu doustnym eliminacja jest ograniczona szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u osób młodych i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane dotyczące metabolizmu u dzieci. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. CL oszacowany na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu zależy od masy ciała i można go opisać za pomocą funkcji allometrycznej, ze średnią wartością 8 l/h dla pacjenta o masie ciała 82,8 kg. Średnie geometryczne wartości okresu półtrwania ($t_{1/2}$) oszacowane na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej zmniejszają się wraz z wiekiem i wynoszą od 4,2 godziny u młodzieży do około 3 godzin u dzieci w wieku 2–12 lat, a następnie spadają do 1,9 i 1,6 godziny odpowiednio u dzieci w wieku 0,5–< 2 lata i poniżej 0,5 roku.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

U dorosłych nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice między pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej i żeńskiej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku wykazywali wyższe stężenia w osoczu niż pacjenci młodszy, przy czym średnie wartości AUC były około 1,5-krotnie wyższe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) klirensu całkowitego i nerkowego. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

Różne kategorie masy ciała

U osób dorosłych skrajne wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) miały jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby dostosowywania dawki. U dzieci dawka rywaroksabanu jest ustalana na podstawie masy ciała. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedowagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi

U dorosłych nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic międzyrasowych między pacjentami rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu.

Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego spoza Japonii i Chin w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją pediatryczną.

Niewydolność wątroby

Dorośli pacjenci z marskością wątroby i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowani jako Child Pugh A) wykazywali jedynie niewielkie zmiany w farmakokinetyce rywaroksabanu (średnio 1,2-krotny wzrost AUC rywaroksabanu), niemal porównywalne z dopasowaną grupą kontrolną osób zdrowych. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanych jako Child Pugh B) średnia AUC rywaroksabanu była znacznie zwiększona o 2,3-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi. Niewiążąca powierzchnia AUC wzrosła 2,6-krotnie. U pacjentów tych obserwowano również zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki, podobnie jak u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Hamowanie aktywności czynnika Xa było zwiększone 2,6-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi; podobnie wydłużenie czasu protrombinowego (PT) było zwiększone 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej wrażliwi na rywaroksaban, co skutkowało bardziej stromą zależnością PK/PD między stężeniem a czasem protrombinowym (PT).

Rywaroksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child-Pugh B i C (patrz punkt 4.3).

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

U dorosłych stwierdzono wzrost ekspozycji na rywaroksaban skorelowany ze zmniejszeniem czynności nerek, ocenianym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny. U osób z łagodnym (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) i ciężką (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) stężenie riwaroksabanu w osoczu (AUC) wzrosło odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiednie zwiększenie działania farmakodynamicznego było bardziej wyraźne. U osób z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek ogólne hamowanie aktywności czynnika Xa wzrosło odpowiednio 1,5-, 1,9- i 2,0-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi; wydłużenie czasu protrombinowego wzrosło podobnie odpowiednio 1,3-, 2,2- i 2,4-krotnie.

Nie ma danych dotyczących pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min.

Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min. Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirens kreatyniny 15–29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci w wieku 1 roku lub starszych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kłębuszkowy < 50 ml/min/1,73 m²).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcyjny) 2–4 godziny i około 24 godziny po podaniu dawki (odpowiadające w przybliżeniu maksymalnym i minimalnym stężeniom w okresie między dawkami) wynosiła odpowiednio 215 (22–535) i 32 (6–239) mcg/l.

U pacjentów pediatrycznych z ostrym VTE otrzymujących riwaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do ekspozycji u dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich otrzymujących dawkę 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach czasu pobierania próbek, odpowiadające w przybliżeniu maksymalnym i minimalnym stężeniom w okresie między dawkami, podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13: Podsumowanie statystyczne (średnia geometryczna (90% przedział)) stężeń rywaroksabanu w stanie stacjonarnym w osoczu (mcg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
o.d.	N	12 <18 lat	N	6 < 12 lat				
2,5–4 godziny po	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 godziny 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 lata		
2,5–4 godziny po	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16h po	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.–n.c.)		
t.i.d.	N	2 <6 lat	N	Narodziny - <2 lata	N	0,5 <2 lata	N	Narodziny - <0,5 roku
0,5–3 godziny po	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 godzin 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)

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

Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) zostały zastąpione wartością 1/2 LLOQ do celów obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny (PK/PD) między stężeniem rywaroksabanu w osoczu a kilkoma punktami końcowymi PD (hamowanie czynnika Xa, PT, aPTT, test Heptest) został oceniony po podaniu szerokiego zakresu dawek (5–30 mg dwa razy na dobę). Związek między stężeniem rywaroksabanu a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisał model Emax. W przypadku PT dane ogólnie lepiej opisywał model liniowy z punktem przecięcia. W zależności od różnych stosowanych odczynników PT nachylenie znacznie się różniło. W przypadku zastosowania Neoplastin PT, wyjściowe PT wynosiło około 13 s, a nachylenie około 3 do 4 s/(100 mcg/l). Wyniki analiz PK/PD w fazie II i III były zgodne z danymi ustalonymi u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w wskazaniu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksyczności u młodzieży. Skutki obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nadmiernej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów zaobserwowano zwiększone stężenie IgG i IgA w osoczu przy ekspozycji na poziomie istotnym klinicznie.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną związaną z farmakologicznym mechanizmem działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). W stężeniach klinicznie istotnych dla osocza zaobserwowano toksyczność dla zarodków i płodów (utrata po implantacji, opóźnione/postępujące kostnienie, liczne jasne plamki w wątrobie) oraz zwiększoną częstość występowania powszechnych wad rozwojowych, a także zmiany w łożysku. W badaniach przed- i poporodowych u szczurów zaobserwowano zmniejszoną żywotność potomstwa przy dawkach toksycznych dla samic.

Rywaroksaban był badany u młodych szczurów przez okres do 3 miesięcy, począwszy od 4. dnia po urodzeniu, wykazując niezależny od dawki wzrost krwawień okołowypustkowych. Nie zaobserwowano dowodów toksyczności specyficznej dla narządów docelowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Powidon K30
Hydroksystearynian makrogolglicerolu
Sodu laurylosiarczan
Sukraloza
Maltodekstryna
Żelaza tlenek czerwony
Aromat miętowy
Cytrynian trietylu
Glicerol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest pakowana w 4-warstwowe opakowanie laminowane (tj. saszetka papierowa/PET/Aluminium/PE).

Wielkość opakowania

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

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 odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

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

Data pierwszego pozwolenia: 21 listopada 2025 r.

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

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 20 mg Lamelki rozpadające się w jamie ustnej
a

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 0,250 mg hydroksystearynianu makrogolglicerolu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Lamelka rozpuszczalna w jamie ustnej

Jasnoczerwona, prostokątna, rozpadająca się w ustach cienka lamelka. Każda lamelka ma wymiary około 28 x 40 mm i **grubość 0,080 mm**.

4. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Dorośli

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka, taki jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) oraz zapobieganie nawrotom DVT i PE u dorosłych. (W przypadku pacjentów z hemodynamicznie niestabilną PE, patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zapobieganie nawrotom VTE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała powyżej 50 kg po co najmniej 5 dniach wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego drogą pozajelitową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych

Zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę, co stanowi również maksymalną zalecaną dawkę.

Leczenie produktem Svariya należy kontynuować długoterminowo, pod warunkiem że korzyści wynikające z zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej przewyższają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości pł

Zalecana dawka w początkowym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej wynosi 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę w celu kontynuacji leczenia i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

W przypadku pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną wywołaną przez poważne przejściowe czynniki ryzyka (tj. niedawną poważną operację lub uraz) należy rozważyć krótki czas trwania leczenia (co najmniej 3 miesiące). W przypadku pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną wywołaną czynnikami innymi niż poważne przejściowe czynniki ryzyka, zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną bez wyraźnej przyczyny lub nawracającą zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie należy rozważyć dłuższy czas trwania

W przypadku wskazania do przedłużonego zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznego leczenia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej) zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ryzyko nawrotu DVT lub PE jest uważane za wysokie, np. u pacjentów z powikłaniami współistniejącymi lub u których wystąpił nawrót DVT lub PE podczas przedłużonej profilaktyki produktem Svarya w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie dawki 20 mg produktu Svarya raz na dobę.

Czas trwania leczenia i dobór dawki należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści płynących z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Okres	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobową
Leczenie i profilaktyka nawracającej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Dzień 1–21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Od dnia 22	20 mg raz na dobę	20 mg
Zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	Po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznej terapii zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia dawką 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1–21), pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya, aby zapewnić przyjmowanie 30 mg Svarya na dobę. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o mocy 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne przyjmowanie dawki 15 mg dwa razy na dobę zgodnie z zaleceniami. W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia raz na dobę pacjent powinien natychmiast przyjąć Svarya i następnego dnia kontynuować przyjmowanie dawki raz na dobę zgodnie z zaleceniami. Nie należy podwajać dawki w ciągu tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u dzieci i młodzieży

Leczenie produktem Svarya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpocząć po co najmniej 5 dniach wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego drogą pozajelitową (patrz punkt 5.1).

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

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

Nie należy przepisywać produktu Svarya w postaci filmów pacjentom o masie ciała poniżej 30 kg.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno odbywać się wyłącznie na podstawie zmian masy ciała.

Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące u dzieci i młodzieży. W razie konieczności klinicznej leczenie można przedłużyć do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia po 3 miesiącach należy oceniać indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

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

Przejście z antagonistów witaminy K (VKA) na Svarya

- Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej:
Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię Svarya, gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom u dorosłych oraz leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i zapobieganie
Leczenie VKA należy przerwać i rozpocząć terapię Svarya, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku zmiany leczenia pacjentów z VKA na Svarya, wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu Svarya. INR nie jest miarodajny do oceny działania przeciwzakrzepowego Svarya i dlatego nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Przejście z produktu Svarya na antagonistów witaminy K (VKA)

Podczas przechodzenia z produktu Svarya na VKA istnieje ryzyko niewystarczającej antykoagulacji. Podczas przechodzenia na inny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą odpowiednią antykoagulację. Należy zauważyć, że lek Svarya może przyczyniać się do podwyższonego INR. U pacjentów przechodzących z leczenia produktem Svarya na leczenie VKA, VKA należy podawać jednocześnie, aż do osiągnięcia wartości $\text{INR} \geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu przejściowego należy stosować standardową dawkę początkową VKA, a następnie dawkować VKA zgodnie z wynikami badania INR. Podczas stosowania zarówno produktu Svarya, jak i VKA, INR nie powinno być badane wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed podaniem kolejnej dawki produktu Svarya. Po odstawieniu produktu Svarya badanie INR można wykonać w sposób wiarygodny co najmniej 24 godziny po podaniu ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci pediatryczni:

Dzieci, które przechodzą z leczenia produktem Svarya na leczenie VKA, muszą kontynuować stosowanie produktu Svarya przez 48 godzin po podaniu pierwszej dawki VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania należy oznaczyć INR przed podaniem kolejnej zaplanowanej dawki produktu Svarya. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego stosowania produktu Svarya i VKA do momentu osiągnięcia $\text{INR} \geq 2,0$. Po odstawieniu produktu Svarya badanie INR można wykonać w sposób wiarygodny 24 godziny po podaniu ostatniej dawki (patrz powyżej i punkt 4.5).

Przejście z antykoagulantów podawanych pozajelitowo na Svarya

W przypadku dorosłych i dzieci obecnie otrzymujących antykoagulant dożylny należy przerwać podawanie antykoagulantu dożylnego i rozpocząć podawanie produktu Svarya na 0 do 2 godziny przed planowanym terminem podania kolejnej dawki produktu leczniczego dożylnego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w momencie zaprzestania ciągłego podawania produktu leczniczego dożylnego (np. niefrakcjonowanej heparyny dożylny).

Przejęcie z produktu Svarya na leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo

Należy przerwać stosowanie produktu Svarya i podać pierwszą dawkę leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w momencie, w którym miałyby zostać podana kolejna dawka produktu Svarya.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Dorośli:

Ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) wskazują, że stężenie rywaroksabanu w osoczu jest znacznie zwiększone. Dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Svarya. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) niewydolnością nerek stosuje się następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

- W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: pacjenci powinni być leczeni dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę, należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia u pacjenta przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Zalecenie dotyczące stosowania dawki 15 mg opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym i nie zostało zbadane w tym ustawieniu klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
W przypadku gdy zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby dostosowywania dawki w stosunku do dawki zalecanej.

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kłębuszkowy 50–80 ml/min/1,73 m²): na podstawie danych dotyczących dorosłych i ograniczonych danych dotyczących pacjentów pediatrycznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej < 50 ml/min/1,73 m²): Nie zaleca się stosowania produktu Svarya, ponieważ nie są dostępne dane kliniczne (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Svarya jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child Pugh B i C (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u dorosłych (patrz punkt 5.2)

W przypadku pacjentów pediatrycznych dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

Płeć

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2)

Pacjenci poddawani kardiowersji

Leczenie produktem Svariya można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji.

W przypadku kardiowersji pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej (TEE) u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, leczenie produktem Svariya należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją, aby zapewnić odpowiednią antykoagulację (patrz punkty 5.1 i 5.2). W przypadku wszystkich pacjentów przed kardiowersją należy potwierdzić, że pacjent przyjmował produkt Svariya zgodnie z zaleceniami. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny uwzględniać ustalone wytyczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przechodzą PCI (przezskórną interwencję wieńcową) z wszczepieniem stentu

Doświadczenia dotyczące zmniejszonej dawki 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (lub 10 mg rywaroksabanu raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek [klirens kreatyniny 30–49 ml/min]) w połączeniu z inhibitorem P2Y12 przez maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy wymagają doustnej antykoagulacji i poddawani są PCI z implantacją stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Populacja pediatryczna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat w wskazaniu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi. Nie są dostępne żadne dane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci poniżej 18 roku życia w wskazaniach innych niż leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE.

Sposób podawania

Svariya 20 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej są przeznaczone do stosowania doustnego i należy je przyjmować podczas posiłków, popijając wodą lub bez popijania (patrz punkt 5.2). Lamelka powinna ulec rozpadowi w jamie ustnej pacjenta przed połknięciem wraz ze śliną.

- a) Aby otworzyć saszetkę, należy ją trzymać krótszym bokiem do góry, który jest oznaczony strzałką.
- b) Następnie należy otworzyć saszetkę, delikatnie odrywając obie części w miejscu oznaczonym strzałką. Każdą część należy trzymać między kciukiem a palcem wskazującym, używając jednej ręki do każdej części.
- c) Obie części saszetki należy rozdzielić, rozrywając je w przeciwnych kierunkach, aż do całkowitego rozdzielenia. Lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zostanie odsłonięta i będzie znajdować się na jednej z połówek saszetki.
- d) Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy wyjąć z saszetki suchymi palcami i umieścić bezpośrednio na języku. Pacjent nie powinien mieć nic w ustach. Folie rozpuszczalną w jamie ustnej należy przyjąć natychmiast po otwarciu saszetki.

Ważne: Lamelki rozpadające się w jamie ustnej nie należy dotykać mokrymi rękami.

4.3 Przeciwwskazania

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

Aktywne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Uszkodzenie lub stan, jeśli uznaje się je za istotne ryzyko poważnego krwawienia. Może to obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, niedawną operację mózgu, kręgosłupa lub oka, niedawny krwotok śródczaszkowy, rozpoznane lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyniowe wewnątrzkręgowo lub śródmózgowe.

Jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran eteksyilat, apiksaban itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych ze zmianą terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2) lub gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności cewnika centralnego lub tętniczego (patrz punkt 4.5).

Choroby wątroby związane z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z marskością wątroby w stadium Child-Pugh B i C (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie całego okresu leczenia zaleca się nadzór kliniczny zgodny z praktyką antykoagulacyjną.

Ryzyko krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, pacjenci przyjmujący Svarya powinni być uważnie obserwowani pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się ostrożność w stosowaniu produktu w stanach zwiększonego ryzyka krwotoku. W przypadku wystąpienia ciężkiego krwotoku należy przerwać stosowanie Svarya (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem lekarza.

Kilka podgrup pacjentów, opisanych poniżej, jest narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia. Pacjenci ci powinni być uważnie monitorowani pod kątem objawów powikłań krwotocznych i niedokrwistości po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8). Każdy niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi powinien skłonić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Chociaż leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji, stężenie rywaroksabanu mierzone za pomocą skalibrowanego ilościowego testu anty-czynnika Xa może być przydatne w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na rywaroksaban może pomóc

w podjęciu decyzji klinicznych, np. w przypadku przedawkowania i operacji ratunkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Populacja pediatryczna

Dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok mózgowych, u których występuje zakażenie OUN, są ograniczone (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia rywaroksabanem i w trakcie jego stosowania należy dokładnie ocenić ryzyko krwawienia.

Niewydolność nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu może być znacznie zwiększone (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym 15–29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Svariya należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie przyjmują inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się stosowania produktu Svariya u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kłębuszkowy < 50 ml/min/1,73 m²), ponieważ nie są dostępne dane kliniczne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania produktu Svariya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i posakonazol) lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Substancje te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp, dlatego mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu do poziomu istotnego klinicznie (średnio 2,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia wrzodzącej choroby przewodu pokarmowego można rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia, takich jak:

- wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia
- niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- inne choroby przewodu pokarmowego bez aktywnych owrzodzeń, które mogą potencjalnie prowadzić do powikłań krwotocznych (np. choroby zapalne jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i refluks żołądkowo-przełykowy)
- retinopatia naczyniowa
- rozstrzenie oskrzeli lub krwawienie z płuc w wywiadzie

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobami nowotworowymi mogą być jednocześnie narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Indywidualne korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z czynnym nowotworem, w zależności od lokalizacji guza, stosowanego leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Guzy

zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.

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

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksaban nie powinien być stosowany w profilaktyce zakrzepicy u pacjentów, którzy niedawno przeszli przezcewnikową wymianę zastawki aortalnej (TAVR). Bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały zbadane u pacjentów z protezami zastawek serca, dlatego nie ma danych potwierdzających, że rywaroksaban zapewnia odpowiednią antykoagulację w tej populacji pacjentów. Leczenie produktem Svarya nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu (DOAC), w tym rywaroksabanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności u pacjentów z potrójnym wynikiem dodatnim (w przypadku antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał anti-beta 2-glikoproteiny I), leczenie DOAC może wiązać się ze zwiększoną częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z terapią antagonistami witaminy K.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przechodzą PCI z implantacją stentu

Dane kliniczne pochodzą z badania interwencyjnego, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, poddanych PCI z implantacją stentu. Dane dotyczące skuteczności produktu w tej populacji są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1). Nie ma dostępnych danych dotyczących takich pacjentów z udarem mózgu/przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) w wywiadzie.

Pacjenci z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną lub pacjenci wymagający trombolizy lub embolektomii płucnej

Svarya nie jest zalecany jako alternatywa dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub mogą być poddani trombolizie lub embolektomii płucnej, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność rywaroksabanu nie zostały ustalone w tych sytuacjach klinicznych.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie

W przypadku zastosowania znieczulenia nerwowo-ośrodkowego (znieczulenia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, które może prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może wzrosnąć w wyniku pooperacyjnego stosowania cewników zewnątrzoponowych lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę. Ryzyko może również wzrosnąć w wyniku urazowego lub powtarzanego nakłucia zewnątrzoponowego lub rdzeniowego. Pacjentów należy często monitorować pod kątem objawów i objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu nerwowo-ośrodkowego lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymać leki przeciwzakrzepowe w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu 15 mg rywaroksabanu w takich sytuacjach.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko krwawienia związane z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia nerwowo-ośrodkowego (zewnątrzożonowego/rdzeniowego) lub nakłucia rdzenia kręgowego, należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzożonowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy szacuje się, że działanie przeciwwąkrzepowe rywaroksabanu jest niewielkie. Jednak dokładny czas osiągnięcia wystarczająco niskiego działania przeciwwąkrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany i należy go rozważyć w stosunku do pilności procedury diagnostycznej.

W przypadku usunięcia cewnika zewnątrzożonowego i w oparciu o ogólną charakterystykę farmakokinetyczną, po ostatnim podaniu rywaroksabanu powinno upłynąć co najmniej 2-krotność okresu półtrwania, tj. co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Po usunięciu cewnika przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu powinno upłynąć co najmniej 6 godzin.

W przypadku wystąpienia urazowego nakłucia podanie rywaroksabanu należy opóźnić o 24 godziny. Nie ma dostępnych danych dotyczących terminu założenia lub usunięcia cewnika nerwowo-ośrodkowego u dzieci podczas stosowania produktu Svarya. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego doustnego produktu przeciwwąkrzepowego.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencjach chirurgicznych
Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu inwazyjnego lub interwencji chirurgicznej, należy przerwać stosowanie produktu Svarya 15 mg co najmniej 24 godziny przed zabiegiem, jeśli to możliwe i zgodnie z oceną kliniczną lekarza.

Jeśli zabiegu nie można opóźnić, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia w stosunku do pilności interwencji.

Svarya należy wznowić jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile pozwala na to stan kliniczny i lekarz prowadzący stwierdził ustabilizowanie hemostazy (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Reakcje dermatologiczne

W okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka i zespół DRESS, związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia: w większości przypadków reakcja pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki skórnej (np. rozprzestrzeniającej się, intensywnej i/lub pęcherzowej) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości w połączeniu z zmianami błony śluzowej należy przerwać stosowanie rywaroksabanu.

Informacje o substancjach pomocniczych

Hydroksystearynian makrogolglicerolu może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawki, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji w populacji pediatrycznej nie jest znany. Poniższe dane dotyczące interakcji uzyskano u osób dorosłych, a w przypadku populacji pediatrycznej należy uwzględnić ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało 2,6-krotny / 2,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,7-krotny / 1,6-krotny wzrost średniej wartości C_{max} , co spowodowało znaczny wzrost działania farmakodynamicznego, który może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Svarya u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i posakonazol, lub inhibitorami proteazy HIV. Substancje czynne te są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne silnie hamujące tylko jedną z dróg eliminacji rywaroksabanu, CYP3A4 lub P-gp, zwiększą stężenie rywaroksabanu w osoczu w mniejszym stopniu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uważana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor P-gp, spowodowała 1,5-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,4-krotny wzrost $C_{(max)}$. Interakcja z klarytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 i P-gp, spowodowała 1,3-krotny wzrost średniej wartości AUC i C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego 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) spowodowała 1,8-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek erytromycyna spowodowała 2,0-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotny wzrost $C_{(max)}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne w stosunku do działania niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Flukonazol (400 mg raz na dobę), uważany za umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodował 1,4-krotny wzrost średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,3-krotny wzrost średniej wartości C_{max} . Interakcja z flukonazolem prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących dronedaronu należy unikać jednoczesnego stosowania tego leku z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w pojedynczej dawce) i rywaroksabanu (10 mg w pojedynczej dawce) zaobserwowano addytywny wpływ na aktywność anty-czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na wyniki testów krzepnięcia (PT, aPTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów innymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

NLPZ/inhibitory agregacji płytek krwi

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) i 500 mg naproksenu. Niemniej jednak mogą występować osoby z bardziej wyraźną odpowiedzią farmakodynamiczną.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania rywaroksabanu i 500 mg kwasu acetylosalicylowego.

Klopidogrel (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg dawka podtrzymująca) nie wykazywał interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale u podgrupy pacjentów zaobserwowano istotne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, poziomem P-selektyny lub receptorów GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów NLPZ (w tym kwasem acetylosalicylowym) i inhibitorami agregacji płytek krwi, ponieważ produkty lecznicze te zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, może istnieć możliwość zwiększonego ryzyka krwawienia u pacjentów w przypadku jednoczesnego stosowania SSRI lub SNRI ze względu na ich zgłaszany wpływ na płytki krwi. Podczas jednoczesnego stosowania w programie klinicznym dotyczącym rywaroksabanu we wszystkich grupach terapeutycznych zaobserwowano wyższe wartości liczbowe poważnych lub niepoważnych krwawień o znaczeniu klinicznym.

Warfaryna

Przejście pacjentów z leczenia antagonistą witaminy K, warfaryną (INR 2,0 do 3,0), na leczenie rywaroksabanem (20 mg) lub z leczenia rywaroksabanem (20 mg) na leczenie warfaryną (INR 2,0 do 3,0) spowodowało wzrost czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) w stopniu większym niż addytywnym (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), natomiast wpływ na aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania rywaroksabanu w okresie konwersji, można zastosować test aktywności anty-czynnika Xa, PiCT i Heptest, ponieważ warfaryna nie miała wpływu na wyniki tych testów. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wszystkie testy (w tym PT, aPTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały wyłącznie działanie rywaroksabanu.

Jeśli pożądane jest zbadanie farmakodynamicznego działania warfaryny w okresie konwersji, można zastosować pomiar INR przy $C_{\text{minimalnym}}$ rywaroksabanu (24 godziny po poprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ w tym momencie rywaroksaban ma minimalny wpływ na ten test. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie rywaroksabanu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, spowodowało około 50% spadek średniej wartości AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszył równoległy spadek jego działania farmakodynamicznego. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*)) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia rywaroksabanu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany pod kątem objawów zakrzepicy.

Inne terapie stosowane jednocześnie

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu z midazolamem (substratem CYP3A4), digoksyną (substratem P-gp), atorwastatyną (substratem CYP3A4 i P-gp) lub omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie indukuje żadnych głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

Parametry laboratoryjne

Parametry krzepnięcia (np. PT, aPTT, HepTest) są modyfikowane zgodnie z oczekiwanym mechanizmem 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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Ze względu na potencjalne działanie toksyczne na rozrodczość, nieodłączne ryzyko krwawienia oraz dowody na to, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią.

Dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka matki.

Dlatego też stosowanie produktu Svarya jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych konkretnych badań dotyczących wpływu rywaroksabanu na płodność u ludzi. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Pacjenci doświadczający tych działań niepożądanych nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniono w trzynastu kluczowych badaniach III fazy (patrz Tabela 1).

Ogółem rywaroksabanem leczono 69 608 dorosłych pacjentów w dziewiętnastu badaniach III fazy oraz 488 pacjentów pediatrycznych w dwóch badaniach II fazy i dwóch badaniach III fazy.

Tabela 1: Liczba pacjentów objętych badaniem, całkowita dobową dawką i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dzienna	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u dorosłych poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Zapobieganie VTE u pacjentów z chorobami ogólnymi	3997	10 mg	39 dni

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom	6790	Dzień 1–21: 30 mg Dzień 22 i kolejne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu osiągnięcia podobnej ekspozycji jak u dorosłych leczonych z powodu zakrzepicy żył głębokich przy dawce 20 mg rywaroksabanu raz na dobę	12 miesięcy
Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z nie zastawkowym migotaniem przedsionków	7750	20 mg	41 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym u pacjentów po ACS	10 225	odpowiednio 5 mg lub 10 mg, podawane łącznie z ASA lub ASA w połączeniu z kłopidogrelem lub tiklopidyną	31 miesięcy
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg podawane jednocześnie z ASA lub 10 mg samodzielnie	47 miesięcy
	3256	5 mg podawane jednocześnie z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którzy dostali przynajmniej jedną dawkę rywaroksabanu

**Dane z badania VOYAGER PAD

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

Tabela 2: Częstość występowania krwawień* i niedokrwistości u pacjentów, którzy dostali rywaroksaban w zakończonych badaniach III fazy z udziałem dorosłych i dzieci

Wskazanie	Wszelkie krwawienia	Niedokrwistość
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) u dorosłych poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z chorobami wewnętrznymi	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotom	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u noworodków urodzonych o czasie i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych migotaniem przedsionków	28 na 100 lat pacjentów	2,5 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po ACS	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym 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*** [#]

* We wszystkich badaniach dotyczących rywaroksabanu wszystkie zdarzenia krwotoczne są gromadzone, zgłaszane i rozpatrywane.

** W badaniu COMPASS odnotowano niską częstość występowania niedokrwistości, ponieważ zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych

*** Zastosowano selektywne podejście do gromadzenia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabela działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem rywaroksabanu u dorosłych i dzieci podsumowano w tabeli 3 poniżej według klas układów narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

Częstość występowania definiuje się jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

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

Częste	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	Trombocytoza (w tym zwiększona liczba płytek krwi) ^A , trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk alergiczny		Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, bóle głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenia			
Zaburzenia oka				

Krwotok z oczu (w tym krwotok spojówkowy)				
Zaburzenia pracy serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyńniowe				
Niedociśnienie, krwiał				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytu), bóle żołądkowo-jelitowe i brzuszne, niestrawność, nudności, zaparcia ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny, sprężonej (z towarzyszącym wzrostem aktywności ALT lub be), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątrobowych)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki uogólnionego świądu), wysypka, wybroczyny, krwotoki skórne i podskórne krwawienia	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				

Ból kończyn ^A	Wylew krwi do stawu	Krwotok domięśniowy		Zespół ciasnoty przedziałowej wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i krwotok miesięczkowy ^B), zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek wtórna do krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, Nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, zmniejszenie ogólnej siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie)	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 (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

A: obserwowane w profilaktyce VTE u dorosłych pacjentów poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

B: obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i profilaktyce nawrotów, bardzo często występujących u kobiet w wieku poniżej 55 lat

C: obserwowane jako rzadkie w profilaktyce zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u pacjentów po ACS (po przezskórnej interwencji wieńcowej)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie produktu Svarya może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości poprzekrwotocznej. Objawy, nasilenie (w tym zgon) będą się różnić w zależności od lokalizacji i stopnia lub zakresu krwawienia i/lub niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). W badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem częściej niż podczas leczenia VKA obserwowano krwawienia z błon śluzowych (tj. krwawienia z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub zwiększone krwawienia miesiączkowe) oraz niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne stężenia hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne w wykrywaniu krwawień utajonych i ocenie znaczenia klinicznego krwawień jawnych, zgodnie z uznaniem. Ryzyko krwawień może być zwiększone w niektórych grupach pacjentów, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i/lub stosujących jednocześnie leki wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoczne”). Krwawienia miesiączkowe mogą być nasilone i/lub przedłużone.

Powikłania krwotoczne mogą objawiać się osłabieniem, błądzą, zawrotami głowy, bólem głowy lub niewyjaśnionym obrzękiem, dusznością i niewyjaśnionym wstrząsem. W niektórych przypadkach w wyniku niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia serca, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

W przypadku rywaroksabanu zgłaszano znane powikłania wtórne do ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałowej i niewydolność nerek spowodowana hipoperfuzją lub nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z dwóch badań fazy II i jednego badania fazy III z otwartą grupą kontrolną, przeprowadzonych u pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zasadniczo podobne dla rywaroksabanu i leku porównawczego w różnych grupach wiekowych pacjentów pediatrycznych. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do profilu obserwowanego w populacji dorosłych i spójny w różnych podgrupach wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.

U pacjentów pediatrycznych częściej niż u dorosłych zgłaszano bóle głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienia z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), częstość akcji serca (częste, 1,5%), wzrost stężenia bilirubiny (częste, 1,5%) i wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej (niezbyt częste, 0,7%) były zgłaszane częściej niż u dorosłych. Podobnie jak w populacji dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) nastoletnich dziewcząt po pierwszej miesiączce. Trombocytopenia obserwowana w doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu w populacji dorosłych występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych z udziałem dzieci. Działania niepożądane produktu u dzieci miały głównie nasilenie od łagodnego 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 odnotowano 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”). Dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie u dorosłych przy dawkach ponadterapeutycznych wynoszących 50 mg rywaroksabanu lub więcej oczekuje się efektu pułapowego bez dalszego wzrostu średniego stężenia w osoczu, jednak nie ma danych dotyczących dawek ponadterapeutycznych u dzieci.

Specyficzny środek odwracający działanie (andeksanet alfa) antagonizujący działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu jest dostępny dla dorosłych, ale nie został zatwierdzony u dzieci (patrz charakterystyka produktu leczniczego andeksanet alfa).

W przypadku przedawkowania rywaroksabanu można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy odpowiednio opóźnić kolejne podanie rywaroksabanu lub przerwać leczenie. Okres półtrwania rywaroksabanu u dorosłych wynosi około 5 do 13 godzin. Okres półtrwania u dzieci, oszacowany przy użyciu modeli farmakokinetyki populacyjnej (popPK), jest krótszy (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie do ciężkości i lokalizacji krwawienia. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w przypadku ciężkiego krwawienia z nosa), chirurgiczna hemostaza z zastosowaniem procedur kontroli krwawienia, uzupełnienie płynów i wsparcie hemodynamiczne, produkty krwiopochodne (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od współistniejącej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytki krwi.

Jeśli krwawienia nie można opanować za pomocą powyższych środków, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który antagonizuje działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, lub specyficznego środka prozakrzepowego, takiego jak koncentrat kompleksu protrombiny (PCC), aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (APCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Jednak obecnie doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tych produktów leczniczych u dorosłych i dzieci otrzymujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone. Zalecenie opiera się również na ograniczonych danych pozaklinicznych. Należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i dostosować dawkę w zależności od poprawy krwawienia. W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku poważnych krwawień należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie krzepnięcia (patrz punkt 5.1).

Nie oczekuje się, aby siarczan protaminy i witamina K wpływały na działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu. Doświadczenia dotyczące stosowania kwasu traneksamowego u dorosłych otrzymujących rywaroksaban są ograniczone, a doświadczenia dotyczące stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyniny nie istnieją. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania tych środków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma naukowych podstaw do stwierdzenia korzyści ani doświadczenia w stosowaniu ogólnoustrojowego środka hemostatycznego desmopresyny u osób otrzymujących rywaroksaban. Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce selektywnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa o biodostępności po podaniu doustnym. Hamowanie czynnika Xa przerywa wewnętrzną i zewnętrzną ścieżkę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno tworzenie się trombiny, jak i rozwój skrzepów. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowanego czynnika II) i nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi zaobserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Czas protrombinowy (PT) jest zależny od dawki rywaroksabanu i ściśle koreluje z stężeniem w osoczu (wartość r wynosi 0,98), jeśli do oznaczenia używa się neoplastyny. Inne odczynniki dałyby inne wyniki. Odczyt czasu protrombinowego należy wykonywać w sekundach, ponieważ INR jest skalibrowany i zatwierdzony wyłącznie dla kumaryn i nie może być stosowany dla żadnych innych leków przeciwzakrzepowych.

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawrotów, 5/95 percentyle PT (Neoplastin) 2–4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie maksymalnego działania) dla dawki 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę wynosiły od 17 do 32 s, a dla dawki 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 s. W momencie osiągnięcia minimalnego stężenia (8–16 godzin po przyjęciu tabletki) 5/95 percentyle dla dawki 15 mg dwa razy na dobę wynosiły od 14 do 24 sekund, a dla dawki 20 mg raz na dobę (18–30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.

U pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, otrzymujących rywaroksaban w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej, 5/95 percentyle dla PT (Neoplastin) 1–4 godziny po przyjęciu tabletki (tj. w momencie maksymalnego działania) u pacjentów leczonych dawką 20 mg raz na dobę wynosiły od 14 do 40 sekund, a u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek leczonych dawką 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W momencie osiągnięcia minimalnego stężenia (16–36 godzin po przyjęciu tabletki) 5/95 percentyle u pacjentów leczonych dawką 20 mg raz na dobę wynosiły od 12 do 26 sekund, a u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek leczonych dawką 15 mg raz na dobę – od 12 do 26 sekund.

W badaniu farmakologii klinicznej dotyczącym odwrócenia farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych ($n = 22$) oceniano wpływ pojedynczych dawek (50 IU/kg) dwóch różnych rodzajów PCC: 3-czynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego PCC (czynniki II, VII, IX i X). PCC z 3 czynnikami zmniejszył średnie wartości PT Neoplastin o około 1,0 sekundę w ciągu 30 minut, w porównaniu do zmniejszenia o około 3,5 sekundy obserwowanego w przypadku PCC z 4 czynnikami. Natomiast PCC z 3 czynnikami miał większy i szybszy ogólny wpływ na odwrócenie zmian w endogennej generacji trombiny niż PCC z 4 czynnikami (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny aktywowanej (aPTT) i HepTest również ulegają wydłużeniu w sposób zależny od dawki, jednak nie są one zalecane do oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia rywaroksabanem w rutynowej praktyce klinicznej.

Jednakże, jeśli jest to wskazane klinicznie, stężenie rywaroksabanu można mierzyć za pomocą skalibrowanych testów ilościowych anty-czynnika Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

PT (odczynnik neoplastynowy), aPTT i test anty-Xa (za pomocą skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa, a nachylenie wykresu jest bliskie 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z wyższymi lub niższymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem. Jednakże, jeśli jest to wskazane klinicznie, stężenia rywaroksabanu można mierzyć za pomocą skalibrowanych testów ilościowych anty-czynnik Xa w mcg/l (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci przedstawiono w tabeli 13 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do oznaczania stężenia rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględnić dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu skuteczności ani bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi

Program badań klinicznych nad rywaroksabanem miał na celu wykazanie skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.

W kluczowym badaniu ROCKET AF z podwójnie ślepą próbą 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30–49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce dostosowanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 19 miesięcy, a całkowity czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy. 34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% lekami przeciwpłytkowymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban nie był gorszy od warfaryny pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego udar mózgu i zatorowość ogólnoustrojową niezwiązaną z OUN. W populacji leczonej zgodnie z protokołem udar mózgu lub zatorowość ogólnoustrojowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% rocznie) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% rocznie) (HR 0,79; 95% CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ dla równoważności). Wśród wszystkich randomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT, zdarzenia pierwotne wystąpiły u 269 pacjentów przyjmujących rywaroksaban (2,12% rocznie) i u 306 pacjentów przyjmujących warfarynę (2,42% rocznie) (HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ dla równoważności; $P = 0,117$ dla wyższości). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badanych w porządku hierarchicznym w analizie ITT, przedstawiono w tabeli 4.

Wśród pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym (2,0 do 3,0) średnio przez 55% czasu (mediana, 58%; rozstęp międzykwartylowy, 43 do 71). Wpływ rywaroksabanu nie różnił się w zależności od poziomu TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodkach w równych kwartylach ($P = 0,74$ dla interakcji). W najwyższym kwartylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,74 (95% CI, 0,49–1,12).

Częstość występowania głównego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne i niepoważne zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie) była podobna w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 5).

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	Analizy ITT skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych		
	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z	Warfaryna dostosowywana do docelowego INR	HR (95% CI) Wartość p, test na wyższość
Dawka produktu			

	umiarkowaną niewydolnością nerek) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny od 2,0 do 3,0) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	
Udar mózgu i zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Udar mózgu, zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Udar mózgu, zatorowość ogólnoustrojowa poza 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 ogólnoustrojowa poza 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 z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych ^{a)}		
Dawka leczenia	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę w pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	Warfaryna dostosowana do docelowego INR 2,5 (zakres terapeutyczny zakres 2,0 do 3,0) Częstość zdarzeń (100 pacjentolat)	HR (95% CI) Wartość p
Duże i inne niż duże zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Poważne zdarzenia krwotoczne	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Zgony spowodowane krwawieniem*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Krytyczne krwawienie z 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
Spadek stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Przetoczenie 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Niewielkie zdarzenia krwotoczne istotne klinicznie	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 bezpieczeństwa, poddana leczeniu
* Nominalnie istotne

Oprócz badania III fazy ROCKET AF przeprowadzono prospektywne, jednoramienne, po rejestracji, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XANTUS) z centralną oceną wyników, w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w praktyce klinicznej. Średni wynik_wskali CHADS₂ wyniósł 1,9, a wynik w skali HAS-BLED wyniósł 1,9 i 2,0 w badaniu XANTUS, w porównaniu ze średnim wynikiem w skali CHADS₂ i HAS-BLED wynoszącym odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET AF. Poważne krwawienia wystąpiły u 2,1 na 100 pacjentolat. Śmiertelne krwotoki odnotowano u 0,2 na 100 pacjentolat, a krwotoki śródczaszkowe u 0,4 na 100 pacjentolat. Udar lub zatorowość ogólnoustrojowa poza OUN odnotowano u 0,8 na 100 pacjentolat.

Te obserwacje w praktyce klinicznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu obejmującym ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi. Częstość występowania udaru niedokrwinnego wynosiła 0,70 (95% CI 0,44–1,13) na 100 pacjentolat. Krwawienia wymagające hospitalizacji wystąpiły z częstością na 100 pacjentolat wynoszącą 0,43 (95% CI 0,31–0,59) dla krwawień śródczaszkowych, 1,04 (95% CI 0,65–1,66) dla krwawień z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31–0,53) w przypadku krwawień z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25–0,65) w przypadku innych krwawień.

Pacjenci poddani kardiowersji

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie eksploracyjne z zaślepioną oceną punktu końcowego (X-VERT) z udziałem 1504 pacjentów (nieprzyjmujących wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych i leczonych wcześniej) z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, u których planowano kardiowersję, w celu porównania rywaroksabanu z dostosowaną dawką VKA (randomizacja 2:1) w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowano strategię kardiowersji pod kontrolą TEE (1–5 dni leczenia przed zabiegiem) lub kardiowersji konwencjonalnej (co najmniej trzy tygodnie leczenia przed zabiegiem). Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (wszystkie udary, przemijające napady niedokrwienne, zatorowość pozamózgowa, zawał mięśnia sercowego (MI) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 5 (0,5%) pacjentów w grupie rywaroksabanu (n = 978) i u 5 (1,0%) pacjentów w grupie VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15–1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Główny wynik dotyczący bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpił u 6 (0,6%) i 4 (0,8%) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban (n = 988) i VKA (n = 499) (RR 0,76; 95% CI 0,21–2,67; populacja bezpieczeństwa). To badanie eksploracyjne wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo między grupami leczonymi rywaroksabanem i VKA w warunkach kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy poddani zostali PCI z implantacją stentu

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy zostali poddani PCI z implantacją stentu z powodu pierwotnej choroby miażdżycowej, w celu porównania bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia rywaroksabanem i jednego schematu leczenia VKA. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do ogólnej 12-miesięcznej terapii. Pacjenci z udarem lub TIA w wywiadzie zostali wykluczeni.

Grupa 1 otrzymywała rywaroksaban w dawce 15 mg raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min) oraz inhibitor P2Y₁₂. Grupa 2 otrzymywała rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę oraz DAPT (podwójną terapię przeciwplatekową, tj. kłopidogrel w

dawce 75 mg [lub alternatywny inhibitor P2Y₁₂] oraz niskodawkowy kwas acetylosalicylowy [ASA] w dawce) przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie rywaroksaban w dawce 15 mg (lub 10 mg dla pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min) raz na dobę oraz niską dawkę ASA. Grupa 3 otrzymywała dostosowaną dawkę VKA oraz DAPT przez 1, 6 lub 12 miesięcy, a następnie dostosowaną dawkę VKA oraz niską dawkę ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa, klinicznie istotne zdarzenia krwotoczne, wystąpiły 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; $p < 0,001$ oraz HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80; $p < 0,001$). Drugorzędowy punkt końcowy (złożony z zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu) wystąpił odpowiednio u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 (5,2%) pacjentów w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczne zmniejszenie liczby klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych w porównaniu ze schematem leczenia VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi, którzy przeszli PCI z implantacją stentu.

Głównym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności (w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) oraz zapobieganie nawrotom DVT i

Program kliniczny dotyczący rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i dalszym leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotom.

W czterech randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) przebadano ponad 12 800 pacjentów, a dodatkowo przeprowadzono z góry określoną zbiorczą analizę badań Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity łączny czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT przebadano 3449 pacjentów z ostrym zakrzepicą żył głębokich pod kątem leczenia zakrzepicy żył głębokich i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pacjenci z objawową zatorowością płucną zostali 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 zakrzepicy żył głębokich podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE przebadano 4832 pacjentów z ostrym zatorem płucnym pod kątem leczenia zatoru płucnego i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy, w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej PE podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

Zarówno w badaniu Einstein DVT, jak i Einstein PE schemat leczenia porównawczego obejmował podawanie enoksaparyny przez co najmniej 5 dni w połączeniu z leczeniem antagonistami witaminy K do momentu osiągnięcia terapeutycznego zakresu PT/INR ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano, dostosowując dawkę antagonisty witaminy K w celu utrzymania wartości PT/INR w terapeutycznym zakresie od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną było badanych pod kątem zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowe 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy ukończyli 6-12-miesięczne leczenie zakrzepicy żyłnej, w zależności od oceny klinicznej badacza. Rivaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę porównywano z placebo.

W badaniach Einstein DVT, PE i Extension zastosowano te same z góry określone pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności

było nawracające VTE z objawami, definiowane jako połączenie nawracającego DVT lub śmiertelnego lub nieśmiertelnego PE. Drugorzędowym punktem końcowym skuteczności było połączenie nawracającego DVT, nieśmiertelnego PE i śmiertelności z wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice 3396 pacjentów z potwierdzonym objawowym zakrzepicą żył głębokich (DVT) i/lub zatorowością płucną (PE), którzy ukończyli 6-12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego, zostało poddanych badaniu w celu zapobiegania śmiertelnej zatorowości płucnej lub nieśmiertelnej nawracającej zakrzepicy żył głębokich (DVT) lub zatorowości płucnej (PE). Pacjenci z wskazaniem do kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego w dawkach terapeutycznych preparatem zostali wykluczeni z badania. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnej daty randomizacji (mediana: 351 dni). Porównano rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i rywaroksaban w dawce 10 mg raz na dobę z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg raz na dobę.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była nawracająca VTE z objawami, definiowana jako połączenie nawracającej DVT lub śmiertelnej lub nieśmiertelnej PE.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 6) wykazano, że rywaroksaban nie ustępuje enoksaparynie/VKA pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności ($p < 0,0001$ (test na równoważność); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (test wyższości)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona z HR wynoszącym 0,67 (95% CI: 0,47–0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 60,3% czasu w przypadku średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 189 dni oraz odpowiednio przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością nawrotów VTE ($P=0,932$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35–1,35).

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) oraz drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) była podobna w obu grupach terapeutycznych.

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

Populacja badana	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1718
Objawowe nawracające VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawracająca PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (0,1%)	0
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej
 * $p < 0,0001$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (lepszy)

W badaniu Einstein PE (patrz tabela 7) wykazano, że rywaroksaban nie jest gorszy od enoksaparyny/VKA pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności ($p=0,0026$ (test na równoważność); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Wcześniej określona korzyść kliniczna netto (główny punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) została zgłoszona z HR wynoszącym 0,849 (95% CI: 0,633–1,139), nominalna wartość $p = 0,275$). Wartości INR mieściły się w zakresie terapeutycznym średnio przez 63% czasu średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 215 dni oraz odpowiednio przez 57%, 62% i 65% czasu w grupach o planowanym czasie trwania leczenia wynoszącym 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/VKA nie stwierdzono wyraźnego związku między poziomem średniego TTR (czas w docelowym zakresie INR 2,0–3,0) w ośrodku w równych tercylach a częstością nawrotów VTE ($p = 0,082$ dla interakcji). W najwyższym tercylu według ośrodka współczynnik ryzyka (HR) dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277–1,484).

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne niepoważne zdarzenia krwotoczne) była nieco niższa w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% (249/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% (274/2405)). Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienia) była niższa w grupie otrzymującej rywaroksaban (1,1% (26/2412)) niż w grupie otrzymującej enoksaparynę/VKA (2,2% (52/2405)), przy HR wynoszącym 0,493 (95% CI: 0,308–0,789).

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

Populacja badana	4832 pacjentów z ostrą objawową zatorowością płucną	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2413
Objawowe nawracające VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawracająca PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	0	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0026$ (nie gorszy od wcześniej określonego HR wynoszącego 2,0); HR: 1,123 (0,749–1,684)

Przeprowadzono z góry określone zbiorcze analizy wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania uzyskane na podstawie zbiorczej analizy badań III fazy Einstein DVT i Einstein PE

Populacja badana	8281 pacjentów z ostrym objawowym zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną
------------------	--

Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesiące N=4131
Objawowe nawracające VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowe nawracające PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne niepoważne krwawienie	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	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) Enoxaparyna przez co najmniej 5 dni, nakładająca się na VKA, a następnie po niej

* $p < 0,0001$ (nie gorsza skuteczność w stosunku do wcześniej określonego HR wynoszącego 1,75); HR: 0,886 (0,661–1,186)

Wstępnie określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności plus poważne zdarzenia krwotoczne) w analizie zbiorczej została zgłoszona z HR wynoszącym 0,771 (95% CI: 0,614–0,967), nominalna wartość $p = 0,0244$.

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 9) rywaroksaban był lepszy od placebo pod względem pierwotnych i wtórnych wyników skuteczności. W przypadku pierwotnego wyniku bezpieczeństwa (poważne zdarzenia krwotoczne) odnotowano nieistotną statystycznie wyższą częstość występowania u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. W przypadku wtórnego wyniku bezpieczeństwa (poważne lub istotne klinicznie niepoważne) wykazały wyższe wskaźniki u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

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

Populacja badana	1197 pacjentów kontynuowało leczenie i profilaktykę nawrotów żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesiące N=602	Placebo 6 lub 12 miesięcy N=594
Objawowa nawracająca VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawracająca PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne, ale nie poważne krwawienie	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

* $p < 0,0001$ (wyższość), HR: 0,185 (0,087–0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 10) zarówno rywaroksaban w dawce 20 mg, jak i 10 mg wykazały wyższość nad kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności. Główny punkt końcowy bezpieczeństwa

(poważne zdarzenia krwotoczne) był podobny u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 100 mg.

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

Populacja badana	3396 pacjentów kontynuowało profilaktykę nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawka produktu	Rivaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę N=1107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Mediana czasu trwania leczenia [rozstęp międzykwartyłowy]	349 [189–362] dni	353 [190–362] dni	350 [186–362] dni
Nawracające objawowe VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowa nawracająca PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawracająca zakrzepica żył głębokich	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Śmiertelna zatorowość płucna/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawracająca VTE, zawał serca, udar mózgu lub zatorowość pozamózgowa zatorowość ogólnoustrojowa	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne zdarzenia krwotoczne	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienia niepoważne	30 (2,7)	2	20 (1,8)
Objawowe nawracające VTE lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (wyższość) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę vs ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (wyższość) 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), $p = 0,0009$ (nominalne)

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

Oprócz programu III fazy EINSTEIN przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kohortowe (XALIA) z centralną oceną wyników, w tym nawracającą VTE, poważnym krwawieniem i zgonem z przyczyn n znych. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą DVT w celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardową terapią przeciwzakrzepową stosowaną w praktyce klinicznej.

Częstość występowania poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn dla rywaroksabanu wyniosła odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wystąpiły różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, w tym w wieku, nowotworach i niewydolności nerek. W celu skorygowania zmierzonych różnic wyjściowych zastosowano wcześniej określoną analizę stratyfikowaną opartą na skali skłonności, jednak pomimo tego na wyniki mogą mieć wpływ pozostałe czynniki zakłócające. Skorygowane współczynniki ryzyka (HR) porównujące rywaroksaban i standardową terapię w odniesieniu do poważnych krwawień, nawrotów VTE i śmiertelności z wszystkich przyczyn wyniosły odpowiednio 0,77 (95% CI 0,40–1,50), 0,91 (95% CI 0,54–1,54) i 0,51 (95% CI 0,24–1,07).

Wyniki te w praktyce klinicznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestacyjnym, nieinterwencyjnym badaniu z udziałem ponad 40 000 pacjentów bez historii nowotworów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w leczeniu lub zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Częstość występowania na 100 pacjentolat objawowych/klinicznie widocznych zdarzeń VTE/zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiła od 0,64 (95% CI 0,40–0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11–2,51) w Niemczech. Krwawienia wymagające hospitalizacji wystąpiły z częstością zdarzeń na 100 pacjentolat wynoszącą 0,31 (95% CI 0,23–0,42) w przypadku krwawień śródczaszkowych, 0,89 (95% CI 0,67–1,17) w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26–0,74) w przypadku krwawień z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31–0,54) w przypadku innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie VTE i zapobieganie nawrotom VTE u pacjentów pediatrycznych

W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych przebadano łącznie 727 dzieci z potwierdzonym ostrym VTE, z których 528 otrzymało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do 18 lat spowodowało ekspozycję na rywaroksaban podobną do obserwowanej u dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg raz na dobę, co potwierdzono w badaniu III fazy (patrz punkt 5.2).

Badanie III fazy EINSTEIN Junior było randomizowanym, kontrolowanym aktywnym lekiem, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do < 18 lat) z potwierdzonym ostrym VTE.

W badaniu wzięło udział 276 dzieci w wieku od 12 do < 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat oraz 54 dzieci w wieku < 2 lat.

Wskaźnikowe VTE sklasyfikowano jako VTE związane z cewnikiem dożylnym centralnym (CVC-VTE; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie porównawczej), zakrzepica żył mózgowych i zatok (CVST; 74/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie porównawczej) oraz wszystkie inne przypadki, w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna (zakrzepica żylna pozakateterowa; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie porównawczej). Najczęstszym objawem zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do < 18 lat była zakrzepica żylna niezwiązana z cewnikiem centralnym (non-CVC-VTE) u 211 (76,4%); u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat i od 2 do < 6 lat była CVST u odpowiednio 48 (47,5%) i 35 (50,7%) pacjentów; a u dzieci w wieku < 2 lat była CVC-VTE u 37 (68,5%) pacjentów. W grupie pacjentów otrzymujących rywaroksaban nie było dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie OUN (13 pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban i 9 pacjentów w grupie porównawczej).

VTE było wywołane przez trwałe, przejściowe lub zarówno trwałe, jak i przejściowe czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie terapeutycznymi dawkami UFH, LMWH lub fondaparynuksiem przez co najmniej 5 dni, a następnie zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej dawki rywaroksabanu dostosowane do masy ciała lub do grupy porównawczej (heparyny, VKA) na główny okres leczenia trwający 3 miesiące (1 miesiąc w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z CVC-VTE). Pod koniec głównego okresu leczenia w ramach badania, jeśli było to klinicznie wykonalne, powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe, które zostało wykonane na początku badania. Leczenie w ramach badania można było w tym momencie przerwać lub, według uznania badacza, kontynuować łącznie do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z CVC-VTE do 3 miesięcy).

Głównym kryterium oceny skuteczności było nawracające VTE z objawami. Głównym kryterium oceny bezpieczeństwa było połączenie poważnego krwawienia i klinicznie istotnego krwawienia niebędącego poważnym (CRNMB). Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały ocenione centralnie przez niezależną komisję, która nie miała wiedzy na temat przydziału leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawracające VTE wystąpiły w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie porównawczej u 5 z 165 pacjentów. Połączenie poważnego krwawienia i CRNMB odnotowano u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych lekiem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (nawracające objawowe VTE plus poważne krwawienia) odnotowano w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej lek porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja obciążenia zakrzepowego w powtórny badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów w grupie otrzymującej lek porównawczy. Wyniki te były zasadniczo podobne w poszczególnych grupach wiekowych. W grupie leczonej rywaroksabanem u 119 (36,2%) dzieci wystąpiło krwawienie związane z leczeniem, a w grupie porównawczej u 45 (27,8%) dzieci.

Tabela 11: Wyniki skuteczności na koniec głównego okresu leczenia

Zdarzenie	Rywaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Nawracająca VTE (pierwotny punkt końcowy skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Złożone: Objawowe nawracające VTE + bezobjawowe pogorszenie w powtórny badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Złożone: Objawowe nawracające VTE + 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 przy powtórny badaniu obrazowym	128 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%–33,0%)
Złożone: objawowe nawracające VTE + 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 = pełny zestaw analiz, wszystkie dzieci, które zostały losowo przydzielone

Tabela 12: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na koniec głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Składowy: poważne krwawienie + CRNMB (pierwotny wynik bezpieczeństwa wynik)	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%)

Wszelkie krwawienia związane z leczeniem	119 (36,2%)	45 (27,8%)
--	-------------	------------

*SAF = zestaw analizy bezpieczeństwa, wszystkie dzieci, które zostały losowo przydzielone do badania i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego.

Skuteczność i profil bezpieczeństwa rywaroksabanu były w dużej mierze podobne w populacji dzieci z VTE i populacji dorosłych z DVT/PE, jednak odsetek pacjentów z krwawieniem był wyższy w populacji dzieci z VTE w porównaniu z populacją dorosłych z DVT/PE.

Pacjenci z wysokim ryzykiem potrójnie dodatniego zespołu antyfosfolipidowego

W sponzorowanym przez badacza, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z zaślepioną oceną punktu końcowego porównano rywaroksaban z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy i którzy byli narażeni na wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wynik dodatni we wszystkich 3 testach antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała anty-beta 2-glikoproteina I). Badanie zostało przedwcześnie zakończone po włączeniu 120 pacjentów z powodu nadmiernej liczby zdarzeń wśród pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban. Średni czas obserwacji wyniósł 569 dni. 59 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej rywaroksaban w dawce 20 mg (15 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min), a 61 do grupy otrzymującej warfarynę (INR 2,0-3,0). Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej rywaroksaban (4 udary niedokrwienne i 3 zawały mięśnia sercowego). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej warfarynę. Poważne krwawienia wystąpiły u 4 pacjentów (7%) z grupy otrzymującej rywaroksaban i u 2 pacjentów (3%) z grupy otrzymującej warfarynę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedłożenia wyników badań dotyczących stosowania rywaroksabanu we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniższe informacje oparte są na danych uzyskanych u osób dorosłych.

Rywaroksaban jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie (C_{max}) osiąga się w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu tabletki.

Wchłanianie doustne rywaroksabanu jest prawie całkowite, a biodostępność doustna jest wysoka (80–100%) dla

2,5 mg i 10 mg, niezależnie od tego, czy pacjent był na czczo, czy po posiłku. Przyjmowanie produktu z posiłkiem nie wpływa na AUC ani C_{max} rywaroksabanu w dawkach 2,5 mg i 10 mg.

Ze względu na zmniejszony stopień wchłaniania, biologiczną dostępność doustną tabletek 20 mg na czczo określono na 66%. W przypadku przyjmowania tabletek rywaroksabanu 20 mg wraz z posiłkiem obserwowano wzrost średniej wartości AUC o 39% w porównaniu z przyjmowaniem tabletek na czczo, co wskazuje na niemal całkowite wchłanianie i wysoką biologiczną dostępność doustną. Rywaroksaban 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę na czczo. W warunkach po posiłku tabletki rywaroksabanu w dawkach 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazały proporcjonalność do dawki. Przy wyższych dawkach rywaroksaban wykazuje ograniczone wchłanianie związane z rozpuszczalnością, ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszoną szybkością wchłaniania wraz ze wzrostem dawki.

Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, a zmienność międzyosobnicza (CV%) wynosi od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Odnotowano 29% i 56% spadek AUC i Cmax w porównaniu z tabletką, gdy granulat rywaroksabanu jest uwalniany w proksymalnej części jelita cienkiego. Ekspozycja ulega dalszemu zmniejszeniu, gdy rywaroksaban jest uwalniany w dystalnej części jelita cienkiego lub w okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to spowodować zmniejszenie wchłaniania i związane z tym zmniejszenie ekspozycji na rywaroksaban.

Wykazano biorównoważność produktu w postaci lamelki rozpadającej się w jamie ustnej w porównaniu z tabletką w dawce 10 mg na czczo, a także w dawce 20 mg po posiłku.

Dzieci i młodzież

Dzieciom podawano tabletki lub zawiesinę doustną rywaroksabanu podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku lub spożyciu pokarmu, popijając typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne dawkowanie u dzieci. Podobnie jak u dorosłych, rywaroksaban jest łatwo wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletek lub granulek do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnic w szybkości wchłaniania ani w stopniu wchłaniania między tabletkami a granulami do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po podaniu dożylnym dzieciom, dlatego bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności przy zwiększających się dawkach (w mg/kg masy ciała), co sugeruje ograniczenia wchłaniania przy wyższych dawkach, nawet przy przyjmowaniu wraz z posiłkiem.

Lamelki rozpadające się w jamie ustnej zawierające 20 mg rywaroksabanu należy przyjmować podczas posiłku lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza u dorosłych jest wysokie i wynosi około 92% do 95%, przy czym głównym składnikiem wiążącym jest albumina surowicy. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, a Vss wynosi około 50 litrów.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. V_{ss} oszacowana na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po doustnym podaniu rywaroksabanu zależy od masy ciała i może być opisana za pomocą funkcji allometrycznej, przy czym średnia wartość wynosi 113 l dla pacjenta o masie ciała 82,8 kg.

Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice w wiązaniu rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych w porównaniu z dorosłymi. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. Vss oszacowane na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu zależy od masy ciała i można je opisać za pomocą funkcji allometrycznej, przy czym średnia wartość wynosi 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja

U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu ulega degradacji metabolicznej, z czego połowa jest następnie eliminowana przez nerki, a druga połowa przez kał. Ostatnia 1/3 podanej dawki ulega bezpośredniemu wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej substancji czynnej z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 i mechanizmy niezależne od CYP.

Utleniająca degradacja grupy morfolinonowej i hydroliza wiązań amidowych są głównymi miejscami

biotransformacji. Na podstawie badań *in vitro* rywaroksaban jest substratem białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i Bcrp (białko oporności na raka piersi).

Niezmieniony rywaroksaban jest najważniejszym związkiem w osoczu ludzkim, bez obecności głównych lub aktywnych metabolitów krążących. Przy klirensie ogólnoustrojowym wynoszącym około 10 l/h rywaroksaban można zaklasyfikować jako substancję o niskim klirensie. Po podaniu dożylnym dawki 1 mg okres półtrwania wynosi około 4,5 godziny. Po podaniu doustnym eliminacja jest ograniczona szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u osób młodych i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane dotyczące metabolizmu u dzieci. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki po dożylnym podaniu rywaroksabanu dzieciom. CL oszacowany na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu zależy od masy ciała i można go opisać za pomocą funkcji allometrycznej, ze średnią wartością 8 l/h dla pacjenta o masie ciała 82,8 kg. Średnie geometryczne wartości okresu półtrwania ($t_{1/2}$) oszacowane na podstawie modelowania populacyjnego PK u maleją wraz z wiekiem i wynoszą od 4,2 godziny u młodzieży do około 3 godzin u dzieci w wieku 2–12 lat, a następnie spadają do 1,9 i 1,6 godziny odpowiednio u dzieci w wieku 0,5–< 2 lata i poniżej 0,5 roku.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

U dorosłych nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice między pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej i żeńskiej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku wykazywali wyższe stężenia w osoczu niż pacjenci młodszy, przy czym średnie wartości AUC były około 1,5 razy wyższe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) klirensu całkowitego i nerkowego. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

Różne kategorie masy ciała

U osób dorosłych skrajne wartości masy ciała (< 50 kg lub > 120 kg) miały jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

U dzieci dawka rywaroksabanu jest ustalana na podstawie masy ciała. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedowagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi

U dorosłych nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic międzyrasowych między pacjentami rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu.

Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego spoza Japonii i Chin w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją pediatryczną.

Niewydolność wątroby

Dorośli pacjenci z marskością wątroby i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowani jako Child Pugh A) wykazywali jedynie niewielkie zmiany w farmakokinetyce rywaroksabanu (średnio 1,2-krotny wzrost AUC rywaroksabanu), niemal porównywalne z dopasowaną grupą kontrolną osób zdrowych. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanych jako Child Pugh B) średnia AUC rywaroksabanu była znacznie zwiększona 2,3-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi. AUC niezwiązanego produktu wzrosło 2,6-krotnie. U tych pacjentów obserwowano również zmniejszoną eliminację rywaroksabanu przez

nerki, podobnie jak u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Hamowanie aktywności czynnika Xa było zwiększone 2,6-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z zdrowymi ochotnikami; wydłużenie czasu protrombinowego (PT) było podobnie zwiększone 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli bardziej wrażliwi na rywaroksaban, co skutkowało bardziej stromą zależnością PK/PD między stężeniem a PT.

Rywaroksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby w stadium Child-Pugh B i C (patrz punkt 4.3).

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

U osób dorosłych stwierdzono wzrost ekspozycji na rywaroksaban skorelowany ze zmniejszeniem czynności nerek, ocenianym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny. U osób z łagodnym (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowaną (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) i ciężką (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu (AUC) wzrosło odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiednie zwiększenie działania farmakodynamicznego było bardziej wyraźne. U osób z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek ogólne hamowanie aktywności czynnika Xa u wzrosło odpowiednio 1,5-, 1,9- i 2,0-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi; wydłużenie czasu protrombinowego (PT) wzrosło podobnie odpowiednio 1,3-, 2,2- i 2,4-krotnie. Nie ma danych dotyczących pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min.

Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby rywaroksaban podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min. Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirens kreatyniny 15–29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci w wieku 1 roku lub starszych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kłębuszkowy < 50 ml/min/1,73 m²).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) 2–4 godziny i około 24 godziny po podaniu dawki (odpowiadające w przybliżeniu maksymalnym i minimalnym stężeniom w okresie między dawkami) wynosiła odpowiednio 215 (22–535) i 32 (6–239) mcg/l.

U pacjentów pediatrycznych z ostrym VTE otrzymujących rywaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do ekspozycji u dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich otrzymujących dawkę 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach czasu pobierania próbek, odpowiadające w przybliżeniu maksymalnym i minimalnym stężeniom w okresie między dawkami, podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13: Podsumowanie statystyczne (średnia geometryczna (90% przedział)) stężeń rywaroksabanu w stanie stacjonarnym w osoczu (mcg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
o.d.	N	12 -<18 lat	N	6 -<12 lat				
2,5–4 godziny po	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 godziny 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 lata		
2,5–4 godziny	36	145,4	38	171,8	2	n.c.		

po		(46,0–343)		(70,7–438)				
10-16h po	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.–n.c.)		
nieokreślone	N	2 <6 lat	N	Narodziny - <2 lata	N	0,5 <2 lata	N	Narodziny - <0,5 roku
0,5–3 godziny po	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7-8 godzin 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)

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

Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) zostały zastąpione wartością 1/2 LLOQ do celów obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny

Związek farmakokinetyczny/farmakodynamiczny (PK/PD) między stężeniem rywaroksabanu w osoczu a kilkoma punktami końcowymi PD (hamowanie czynnika Xa, PT, aPTT, test Heptest) został oceniony po podaniu szerokiego zakresu dawek (5–30 mg dwa razy na dobę). Związek między stężeniem rywaroksabanu a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisał model Emax. W przypadku PT dane ogólnie lepiej opisywał model liniowy z punktem przecięcia. W zależności od różnych stosowanych odczynników PT nachylenie znacznie się różniło. W przypadku zastosowania Neoplastin PT, wyjściowe PT wynosiło około 13 s, a w przypadku odczynnik nachylenie wynosiło około 3 do 4 s/(100 mcg/l). Wyniki analiz PK/PD w fazie II i III były zgodne z danymi ustalonymi u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w wskazaniu zapobiegania udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksyczności u młodzieży.

Skutki obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nadmiernej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów obserwowano zwiększone stężenie IgG i IgA w osoczu przy ekspozycji na poziomie istotnym klinicznie.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną związaną z farmakologicznym mechanizmem działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Toksyczność dla zarodków i płodów (utrata po implantacji, opóźnione/postępujące kostnienie, liczne jasne plamki w wątrobie) oraz zwiększona częstość występowania powszechnych wad rozwojowych, a także zmiany w łożysku zaobserwowano przy stężeniach w osoczu istotnych klinicznie. W badaniach przed- i poporodowych u szczurów zaobserwowano zmniejszoną żywotność potomstwa przy dawkach toksycznych dla samic.

Rywaroksaban był badany u młodych szczurów przez okres do 3 miesięcy, począwszy od 4. dnia po urodzeniu, wykazując niezależny od dawki wzrost krwawień okołouzwoiskowych. Nie zaobserwowano dowodów toksyczności specyficznej dla narządów docelowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Powidon K30
Hydroksystearynian makrogolglicerolu
Sodu laurylosiarczan
Sukraloza
Maltodekstryna
Żelaza tlenek czerwony
Aromat miętowy
Cytrynian trietylu
Glicerol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest pakowana w 4-warstwowe opakowanie laminowane (tj. saszetka papierowa/PET/Aluminium/PE).

Wielkość opakowania

10 lamelek rozpadających się w jamie ustnej
30 lamelek rozpadających się w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzone do obrotu.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

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

Data pierwszego zezwolenia: 21 listopada 2025 r.

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

ZAŁĄCZNIK 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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR)**

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 podejmie 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.

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**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć pakiet edukacyjny skierowany do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać/stosować Svarya. Pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości na temat potencjalnego ryzyka krwawienia podczas leczenia produktem Svarya oraz dostarczenie wskazówek dotyczących zarządzania tym ryzykiem. Pakiet edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Przewodnik dla lekarzy przepisujących lek
- Karty ostrzegawcze dla pacjentów [tekst zawarty w Aneksie III]

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić treść i format Przewodnika dla lekarza wraz z planem komunikacji z właściwym organem krajowym w każdym państwie członkowskim przed dystrybucją pakietu edukacyjnego na jego terytorium. Przewodnik dla lekarzy przepisujących leki powinien zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Szczegółowe informacje na temat populacji potencjalnie narażonych na większe ryzyko krwawienia
- Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki u populacji zagrożonych
- Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z rywaroksabanem lub na rywaroksaban
- Konieczność przyjmowania dawek 15 mg i 20 mg wraz z posiłkiem
- Postępowanie w przypadku przedawkowania
- Wykorzystanie testów krzepnięcia i ich interpretacja
- Wszyscy pacjenci powinni zostać poinformowani o:
 - objawach krwawienia i kiedy należy zwrócić się o pomoc lekarską.
 - znaczeniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych
 - konieczności przyjmowania dawki 15 mg i 20 mg wraz z posiłkiem
 - konieczności noszenia przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta, która znajduje się w każdym opakowaniu
 - konieczności poinformowania fachowych pracowników medycznych o przyjmowaniu leku Svarya w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu lub inwazyjnej procedurze.

Podmiot odpowiedzialny powinien również dołączyć do każdego opakowania produktu kartę ostrzegawczą dla pacjenta, której treść znajduje się w Aneksie III.

ZAŁĄCZNIK III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera hydroksystearynian makrogolglicerolu. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI TO KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/001 -10 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJE PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Svariya 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D zawierający unikalny identyfikator w zestawie.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Svariya 15 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera hydroksystearynian makrogolglicerolu. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI TO KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/003 10 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)
EU/1/25/1994/004 30 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJE PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Svariya 15 mg

17. UNIKALNY IDENTYFIKATOR – KOD KRESKOWY 2D

Kod kreskowy 2D zawierający unikalny identyfikator.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Svariya 20 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 20 mg rywaroksabanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera hydroksystearynian makrogolglicerolu. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI TO KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1994/005 10 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)
EU/1/25/1994/006 30 x 1 lamelka (dawka jednostkowa)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJE PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Svariya 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D zawierający unikalny identyfikator.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH
FOLIOWYCH**

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PGF Pharma International d.o.o.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Oderwij tutaj

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 15 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PGF Pharma International d.o.o.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Oderwij tutaj

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH
FOLIOWYCH**

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Svariya 20 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej

Rivaroxaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PGF Pharma International d.o.o.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Oderwij tutaj

B. ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

KARTA INFORMACYJNA DLA PACJENTA

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej]

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Shilpa (logo)

Svariya 10 mg (zaznacz pole odpowiadające przepisanej dawce)

Svariya 15 mg (zaznacz pole odpowiadające przepisanej dawce)

Svariya 20 mg (zaznacz pole odpowiadające przepisanej dawce)

♦ Kartę należy zawsze mieć przy sobie

♦ Przed rozpoczęciem leczenia należy okazać tę kartę każdemu lekarzowi lub dentyście

Jestem w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego lekiem Svariya (rywaroksaban)

Imię i nazwisko:

Adres:

Data urodzenia:

Waga:

Inne leki / choroby:

W nagłych przypadkach proszę powiadomić:

Nazwisko lekarza:

Numer telefonu lekarza:

Pieczętka lekarza:

Proszę również powiadomić:

Imię i nazwisko:

Telefon:

Stopień pokrewieństwa:

Informacje dla fachowego personelu medycznego:

♦ Nie należy stosować wartości INR, ponieważ nie są one wiarygodnym wskaźnikiem działania przeciwzakrzepowego leku Svariya.

Co należy wiedzieć o leku Svariya?

♦ Svariya rozrzedza krew, co zapobiega powstawaniu niebezpiecznych zakrzepów krwi.

♦ Lek Svariya należy przyjmować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. Aby zapewnić optymalną ochronę przed zakrzepami krwi, **nie należy pomijać żadnych dawek.**

♦ Nie wolno przerywać stosowania leku Svariya bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko powstania zakrzepów krwi.

♦ Przed rozpoczęciem stosowania leku Svariya należy poinformować lekarza o wszystkich innych lekach, które pacjent obecnie przyjmuje, przyjmował ostatnio lub zamierza zacząć przyjmować.

♦ Przed zabiegiem chirurgicznym lub inwazyjnym należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Svariya.

Kiedy należy zasięgnąć porady lekarza?

Podczas przyjmowania leków rozrzedzających krew, takich jak Svariya, należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest krwawienie. Nie należy rozpoczynać przyjmowania leku Svariya, jeśli wiadomo, że istnieje ryzyko krwawienia, bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy krwawienia, takie jak:

♦ ból

- ♦ obrzęk lub dyskomfort
- ♦ ból głowy, zawroty głowy lub osłabienie
- ♦ nietypowe siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł, rany, które długo się goją
- ♦ krwawienie miesiączkowe lub krwawienie z pochwy silniejsze niż zwykle
- ♦ krew w moczu, która może mieć kolor różowy lub brązowy, czerwone lub czarne stolce
- ♦ odkrztuszanie krwi lub wymioty krwią lub substancją przypominającą fusy z kawy

Jak należy przyjmować Svarya?

- ♦ Aby zapewnić optymalną ochronę, Svarya
 - 10 mg można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku
 - 15 mg należy przyjmować z posiłkiem
 - 20 mg należy przyjmować podczas posiłku

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla użytkownika

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej Rivaroxaban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Svariya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Svariya
3. Jak stosować Svariya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Svariya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Svariya i w jakim celu się go stosuje

Svariya zawiera substancję czynną rywaroksaban i jest stosowany u osób dorosłych w celu

- zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach po operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego. Lekarz przepisał ten lek, ponieważ po operacji istnieje zwiększone ryzyko powstania zakrzepów krwi.
- leczenia zakrzepów krwi w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) i naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) oraz zapobiegania ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i/lub płuc.

Svariya należy do grupy leków zwanych lekami przeciwzakrzepowymi. Działa poprzez blokowanie czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Xa), zmniejszając w ten sposób skłonność krwi do tworzenia zakrzepów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Svariya

Kiedy nie przyjmować leku Svariya

- 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 schorzenie narządu, które zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie w mózgu, niedawna operacja mózgu lub oczu)

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub gdy pacjent otrzymuje heparynę przez linię żylną lub tętniczą w celu utrzymania jej drożności
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która zwiększa ryzyko krwawienia
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią

Nie przyjmować leku Svarya i należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Svarya należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Svarya

- jeśli występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w takich sytuacjach, jak:
 - umiarkowana lub ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może wpływać na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta
 - jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), podczas zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub podczas podawania heparyny przez linię żylną lub tętniczą w celu utrzymania jej drożności (patrz punkt „Lek Svarya a inne leki”)
 - zaburzenia krzepnięcia krwi
 - bardzo wysokie ciśnienie krwi, niekontrolowane farmakologicznie
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie, np. zapalenie jelit lub żołądka lub zapalenie przełyku, np. spowodowane refluksem żołądkowo-przełykowym (choroba, w której kwas żołądkowy cofa się do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku, jelitach, drogach rodnych lub drogach moczowych
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałki ocznej (retinopatia)
 - choroba płuc, w której oskrzela są poszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc
- jeśli pacjent ma protezę zastawki serca
- jeśli u pacjenta występuje choroba zwana zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi), powinien poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, czy konieczna jest zmiana leczenia.
- jeśli lekarz stwierdzi, że ciśnienie krwi jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia skrzepu krwi z płuc.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svarya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony tym lekiem i czy powinien pozostawać pod ściślejszą obserwacją.

Jeśli konieczna jest operacja

- Bardzo ważne jest, aby przyjmować Svarya przed i po operacji dokładnie w terminach wskazanych przez lekarza.
- Jeśli operacja wymaga zastosowania cewnika lub wstrzyknięcia do kręgosłupa (np. w celu wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub w celu zmniejszenia bólu):
 - bardzo ważne jest, aby lek Svarya przyjmować dokładnie o godzinach wskazanych przez lekarza
 - należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia wystąpi drętwienie lub osłabienie nóg lub zaburzenia jelit lub pęcherza, ponieważ w takim przypadku konieczna jest pilna pomoc medyczna.

Dzieci i młodzież

Svariya 10 mg w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej **nie jest zalecany dla osób poniżej 18 lat**. Nie ma wystarczających informacji na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Lek Svariya a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach dostępnych bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje
 - niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol), chyba że są one stosowane wyłącznie na skórę
 - ketokonazol (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga – gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu)
 - niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna)
 - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu HIV / AIDS (np. rytonawir)
 - inne leki zmniejszające krzepliwość krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, tacy jak warfaryna i 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI))

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svariya, ponieważ może to zwiększyć działanie leku Svariya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony tym lekiem i czy powinien pozostawać pod ściślejszą obserwacją. Jeśli lekarz uzna, że pacjent jest narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka lub jelit, może również zastosować profilaktyczne leczenie wrzodów.

- Jeśli pacjent przyjmuje
 - niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
 - ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji
 - ryfampicynę, antybiotyki

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svariya, ponieważ może to osłabić działanie leku Svariya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony lekiem Svariya i czy powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przyjmować leku Svariya w przypadku ciąży lub karmienia piersią. Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, podczas przyjmowania leku Svariya należy stosować skuteczne środki antykoncepcyjne. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję o dalszym postępowaniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Svariya może powodować zawroty głowy (częste działanie niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działanie niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn, jeśli występują te objawy.

Svariya zawiera hydroksystearynian makrogolglicerolu i sól

Hydroksystearynian makrogolglicerolu może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej lamelce rozpadającej się w jamie ustnej, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Svariya

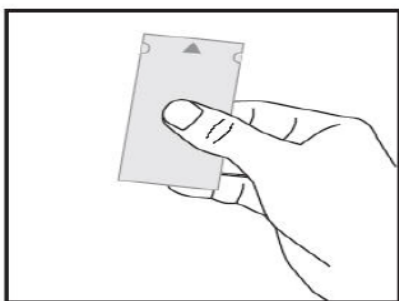
Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej są przeznaczone do stosowania doustnego i można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku, a także popijając wodą lub bez popijania. Przed połknięciem wraz ze śliną należy poczekać, aż lamelka rozpadnie się w jamie ustnej.

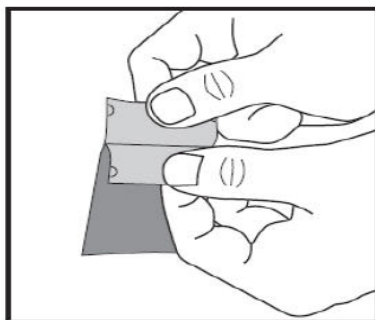
Instrukcje dotyczące stosowania leku Svarya

Ważne: Nie należy dotykać lamelki rozpadającej się w jamie ustnej mokrymi rękami.

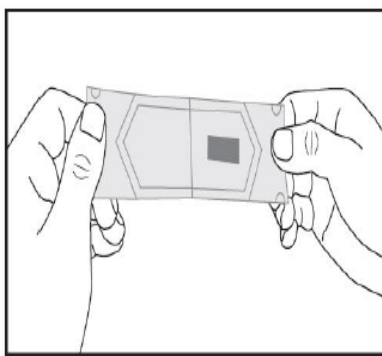
- a) Należy wziąć saszetkę, znaleźć strzałkę na jednym z krótszych boków i trzymać saszetkę tą stroną do góry.



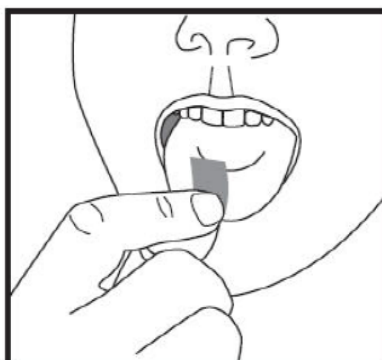
- b) Delikatnie oddzielić obie części saszetki w miejscu zaznaczonym strzałką. Teraz można trzymać każdą część między kciukiem a palcem wskazującym, używając jednej ręki do każdej części.



- c) Ostrożnie rozerwać obie części saszetki w przeciwnych kierunkach, aż się rozdzielą. Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest teraz widoczna i znajduje się na jednej z rozdzielonych części saszetki.



- d) Wyjąć lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej suchymi palcami z saszetki i umieścić ją w ustach bezpośrednio na języku. Rozpuszcza się ona szybko, dzięki czemu można ją łatwo połknąć.



Lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej należy umieścić w ustach, na języku. Przed umieszczeniem lamelki rozpadającej się w jamie ustnej na języku usta powinny być puste, a palce suche. Po otwarciu saszetki należy ją natychmiast spożyć.

Ile należy przyjmować

- Aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach po operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego
Zalecana dawka to jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej Svarya 10 mg raz na dobę.
- W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc oraz w zapobieganiu ponownemu wystąpieniu zakrzepów krwi

Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepicy zalecana dawka to jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej 10 mg raz na dobę lub jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej 20 mg raz na dobę. Lekarz przepisał pacjentowi Svarya 10 mg w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej raz na dobę.

Lamelki rozpadające się w jamie ustnej Svarya 10 mg można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Kiedy należy przyjmować Svarya

Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy przyjmować każdego dnia, aż lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku.

Aby łatwiej było o tym pamiętać, należy starać się przyjmować lamelki rozpadające się w jamie ustnej o tej samej porze każdego dnia.

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach po operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego:

Pierwszą tabletkę do ssania należy przyjąć 6–10 godzin po operacji.

W przypadku ciężkiej operacji biodra lek w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej przyjmuje się zazwyczaj przez 5 tygodni.

W przypadku ciężkiej operacji kolana lek w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej przyjmuje się zazwyczaj przez 2 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Svariya

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Svariya w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Svariya zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Svariya

Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawkę, należy zażyć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie.

Następnego dnia należy przyjąć kolejną lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej lamelki na dobę, jak zwykle.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej.

Przerwanie przyjmowania leku Svariya

Nie przerywać stosowania leku Svariya bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ Svariya zapobiega rozwojowi 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 występują.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszające tworzenie się zakrzepów krwi, Svariya może powodować krwawienia, które mogą potencjalnie zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). W niektórych przypadkach krwawienie może nie być oczywiste.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy natychmiast poinformować o tym lekarza:

- **Objawy krwawienia**

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronne osłabienie, wymioty, drgawki, obniżony poziom świadomości i sztywność karku. Poważny stan zagrożenia życia. Należy natychmiast zgłosić się do lekarza!)
- długotrwałe lub nadmierne krwawienie
- wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, niewyjaśnione obrzęki, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa

Lekarz może podjąć decyzję o konieczności pozostawienia pacjenta pod ścisłą obserwacją lub zmianie sposobu leczenia.

- **Objawy ciężkich reakcji skórnych**

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany błony śluzowej, np. jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicz oddzielanie się naskórka).

- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).
- Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (do 1 na 10 000 osób).

- **Objawy ciężkich reakcji alergicznych**

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji alergicznych to bardzo rzadko (reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt często (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny; mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować błądliwość skóry oraz osłabienie lub duszność
- krwawienie z żołądka lub jelit, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i obfite krwawienie miesiączkowe), krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oczu)
- krwawienie do tkanki lub jamy ciała (krwiak, siniaczenie)
- odkrztuszanie krwi
- krwawienie ze skóry lub 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 przeprowadzonych przez lekarza)
- gorączka
- ból brzucha, niestrawność, mdłości lub wymioty, zaparcia, biegunka
- niskie ciśnienie krwi (objawy mogą obejmować zawroty głowy lub omdlenia podczas wstawania)
- ogólne osłabienie i spadek energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy
- wysypka, swędzenie skóry
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych

Niezbyt często (może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyżej, objawy 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 (mogą być widoczne w badaniach przeprowadzonych przez lekarza)
- badania krwi mogą wykazać wzrost stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi
- omdlenia
- złe samopoczucie
- przyspieszone tętno
- suchość w jamie ustnej
- pokrzywka

Rzadko (może wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 osób)

- krwawienie do mięśni
- cholestaza (zmniejszony przepływ żółci), zapalenie wątroby, w tym uszkodzenie komórek wątrobowych (zapalenie wątroby, w tym uszkodzenie wątroby)
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)

- miejscowy obrzęk
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie zabiegu kardiologicznego, podczas którego cewnik wprowadza się do tętnicy nogi (tętniak rzekomy)

Bardzo rzadko (może wystąpić do 1 na 10 000 osób)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych krwinek granulocytowych, które powodują stan zapalny w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc)

Częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące zaburzenia nerek (nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych)
- zwiększone ciśnienie w mięśniach nóg lub ramion po krwawieniu, co prowadzi do bólu, obrzęku, zaburzeń czucia, drętwienia lub paraliżu (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 Svariya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na pudełku i na każdej saszetce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Produkt należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Lek nie wymaga specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani do 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 Svariya

- Substancją czynną jest rywaroksaban
- Pozostałe składniki to
- celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, powidon K30, hydroksystearynian makrogolglicerolu, sodu laurylosiarczan, sukraloza, maltodekstryna, żelaza tlenek czerwony, aromat miętowy, cytrynian trietylu, glicerol

Jak wygląda Svariya i co zawiera opakowanie

Svariya 10 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej to jasnoczerwone, prostokątne, cienkie lamelki rozpadające się w jamie ustnej.

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest pakowana w 4-warstwowe opakowanie laminowane (tj. szaszetka papierowa/PET/Aluminium/PE).

Wielkość opakowania

10 lametek rozpadających się w jamie ustnej

30 lametek rozpadających się w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

Wytwórca

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla użytkownika

Svariya 15 mg Film rozpuszczalny w jamie ustnej Svariya 20 mg Lamelka rozpuszczalna w jamie ustnej Rivaroxaban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Svariya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Svariya
3. Jak stosować Svariya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Svariya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Svariya i w jakim celu się go stosuje

Svariya zawiera substancję czynną rywaroksaban.

Svariya stosuje się u osób dorosłych w celu:

- zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar mózgu) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca zwanymi migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.
- leczenia zakrzepów krwi w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) i naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) oraz zapobiegania ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i/lub płuc.

Svariya jest stosowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat o masie ciała 30 kg lub większej w celu:

- leczenia zakrzepów krwi i zapobiegania ponownemu występowaniu zakrzepów w żyłach lub naczyniach krwionośnych płuc, po wstępnym leczeniu trwającym co najmniej 5 dni lekami wstrzykiwanymi stosowanymi w leczeniu zakrzepów krwi.

Svariya należy do grupy leków zwanych lekami przeciwzakrzepowymi. Działa poprzez blokowanie czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Xa), a tym samym zmniejsza skłonność krwi do tworzenia skrzepów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Svariya

Kiedy nie przyjmować leku Svariya

- 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 schorzenie narządu, które zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie w mózgu, niedawna operacja mózgu lub oczu)
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub gdy pacjent otrzymuje heparynę przez linię żylną lub tętniczą w celu utrzymania jej drożności
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która zwiększa ryzyko krwawienia
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią

Nie należy przyjmować leku Svariya i należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Svariya należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Svariya

- jeśli występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w takich sytuacjach, jak:
 - ciężka choroba nerek u dorosłych oraz umiarkowana lub ciężka choroba nerek u dzieci i młodzieży, ponieważ czynność nerek może wpływać na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta
 - jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), podczas zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub podczas podawania heparyny przez linię żylną lub tętniczą w celu utrzymania jej drożności (patrz punkt „Inne leki i Lek Svariya a inne leki”)
 - zaburzenia krzepnięcia krwi
 - bardzo wysokie ciśnienie krwi, niekontrolowane farmakologicznie
 - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie, np. zapalenie jelit lub żołądka lub zapalenie przełyku, np. spowodowane refluksem żołądkowo-przełykowym (choroba, w której kwas żołądkowy cofa się do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku, jelitach, drogach rodnych lub drogach moczowych
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałki ocznej (retinopatia)
 - choroba płuc, w której oskrzela są poszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc
- jeśli pacjent ma protezę zastawki serca
- jeśli u pacjenta występuje choroba zwana zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi), powinien poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, czy konieczna jest zmiana leczenia.
- jeśli lekarz stwierdzi, że ciśnienie krwi jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia skrzepu krwi z płuc

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svariya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony tym lekiem i czy powinien pozostawać pod ściślejszą obserwacją.

Jeśli pacjent musi poddać się operacji

- bardzo ważne jest, aby przed i po operacji przyjmować lek Svariya dokładnie w terminach wskazanych przez lekarza.
- Jeśli operacja wymaga zastosowania cewnika lub wstrzyknięcia do kręgosłupa (np. w celu wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub w celu zmniejszenia bólu):
 - bardzo ważne jest, aby przed i po wstrzyknięciu lub usunięciu cewnika przyjmować Svariya dokładnie o godzinach wskazanych przez lekarza

- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia wystąpi drętwienie lub osłabienie nóg lub zaburzenia jelit lub pęcherza, ponieważ w takim przypadku konieczna jest pilna pomoc medyczna.

Dzieci i młodzież

Svariya w postaci lametek rozpadających się w jamie ustnej **nie jest zalecany dla dzieci o masie ciała poniżej 30 kg.**

Nie ma wystarczających informacji na temat stosowania leku Svariya u dzieci i młodzieży w wskazaniach dla dorosłych.

Lek Svariya a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach dostępnych bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje
 - niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol), chyba że są one stosowane wyłącznie na skórę
 - ketokonazol (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga – gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu)
 - niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna)
 - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu HIV / AIDS (np. rytonawir)
 - inne leki zmniejszające krzepliwość krwi (np. enoksaparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, tacy jak warfaryna i 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI))

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svariya, ponieważ może to zwiększyć działanie leku Svariya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony tym lekiem i czy powinien pozostawać pod ściślejszą obserwacją. Jeśli lekarz uzna, że pacjent jest narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka lub jelit, może również zastosować profilaktyczne leczenie wrzodów.

- Jeśli pacjent przyjmuje
 - niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
 - ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji
 - ryfampicynę, antybiotyki

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Svariya, ponieważ może to osłabić działanie leku Svariya. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien być leczony lekiem Svariya i czy powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przyjmować leku Svariya w przypadku ciąży lub karmienia piersią. Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, podczas przyjmowania leku Svariya należy stosować skuteczne środki

antykonieczne. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję o dalszym postępowaniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Svariya może powodować zawroty głowy (częste działanie niepożądane) lub omdlenia (niezbyt częste działanie niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn, jeśli występują te objawy.

Svariya zawiera hydroksystearynian makroglicerolu i sól

Hydroksystearynian makroglicerolu może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę. Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej lamelce rozpadającej się w jamie ustnej, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Svariya

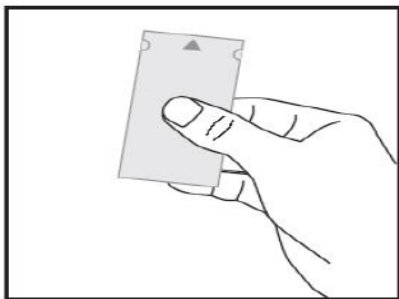
Lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Svariya 15 mg i 20 mg Lmelki rozpadające się w jamie ustnej są przeznaczone do stosowania doustnego i należy je przyjmować podczas posiłków, popijając wodą lub bez popijania. Przed połknięciem wraz ze śliną należy poczekać, aż lamelka rozpuści się w jamie ustnej.

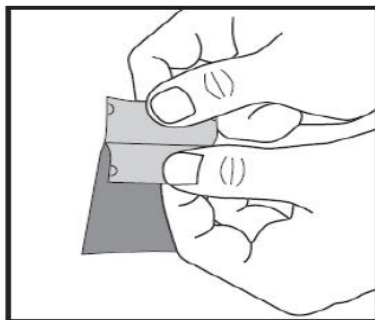
Instrukcje dotyczące stosowania leku Svariya

Ważne: Nie należy dotykać lamelki rozpadającej się w jamie ustnej mokrymi rękami.

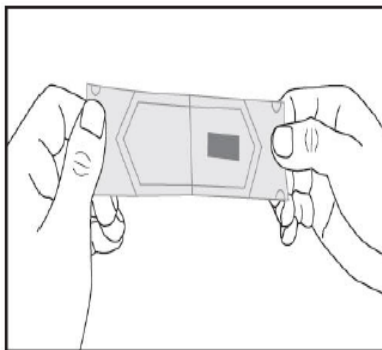
- a) Należy wziąć saszetkę, znaleźć strzałkę na jednym z krótszych boków i trzymać saszetkę tą stroną do góry.



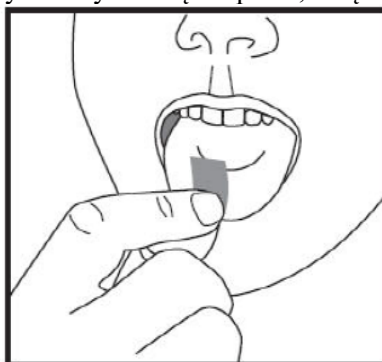
- b) Delikatnie oddzielić obie części saszetki w miejscu zaznaczonym strzałką. Teraz można trzymać każdą część między kciukiem a palcem wskazującym, używając jednej ręki do każdej części.



- c) Ostrożnie rozerwać obie części saszetki w przeciwnych kierunkach, aż się rozdzieli. Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest teraz widoczna i znajduje się na jednej z rozdzielonych części saszetki.



- d) Wyjąć lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej suchymi palcami z saszetki i umieścić ją w ustach bezpośrednio na języku. Szybko się rozpuści, dzięki czemu można ją łatwo połknąć.



Lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej należy umieścić w ustach, na języku. Przed umieszczeniem lamelki rozpadającej się w jamie ustnej na języku usta powinny być puste, a palce suche. Lek należy przyjąć natychmiast po otwarciu saszetki.

Jaką dawkę należy przyjmować

Dorośli

- W celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie
Zalecana dawka to jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej Svarya 20 mg raz na dobę. W przypadku chorób nerek dawkę można zmniejszyć do jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej Svarya 15 mg raz na dobę.
- Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegu w celu udrożnienia zablokowanych naczyń krwionośnych w sercu (zwanego przezskórną interwencją wieńcową – PCI z wszczepieniem stentu), istnieją ograniczone dowody na zmniejszenie dawki do jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej Svarya 15 mg raz na dobę (lub do jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej Svarya 10 mg raz na dobę w przypadku niewydolności nerek) w połączeniu z lekiem przeciwplatecznym, takim jak kłopidogrel.
- W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach nóg i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc oraz w zapobieganiu ponownemu wystąpieniu zakrzepów krwi

Zalecana dawka to jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej Svariya 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. W przypadku leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna lamelka rozpadająca się w jamie ustnej Svariya 20 mg raz na dobę.

Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepów krwi lekarz może zdecydować o kontynuowaniu leczenia jedną lamelką rozpadającą się w jamie ustnej o mocy 10 mg raz na dobę lub jedną lamelką rozpadającą się w jamie ustnej o mocy 20 mg raz na dobę.

W przypadku chorób nerek i przyjmowania jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej Svariya 20 mg raz na dobę, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej Svariya 15 mg raz na dobę, jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstania kolejnego zakrzepu krwi.

Dzieci i młodzież

Dawka leku Svariya zależy od masy ciała i zostanie obliczona przez lekarza.

- Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o **masie ciała od 30 kg do mniej niż 50 kg** wynosi jedną **lamelkę Svariya 15 mg w postaci lamelek rozpadających się w jamie ustnej raz na dobę.**
- Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o **masie ciała 50 kg lub większej** to jedna **lamelka Svariya 20 mg w postaci lamelek rozpadających się w jamie ustnej raz na dobę.**

Każdą dawkę leku Svariya należy przyjmować podczas posiłku, popijając napojem (np. wodą lub sokiem). Lamelki rozpadające się w jamie ustnej należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Aby o tym pamiętać, warto ustawić alarm.

Rodzice lub opiekunowie: należy obserwować dziecko, aby upewnić się, że przyjmuje całą dawkę.

Ponieważ dawka leku Svariya zależy od masy ciała, ważne jest, aby regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne do lekarza, ponieważ dawka może wymagać dostosowania w miarę zmian masy ciała.

Nigdy nie należy samodzielnie dostosowywać dawki leku Svariya. W razie potrzeby lekarz dostosuje dawkę.

Nie należy dzielić lamelek rozpadających się w jamie ustnej, próbując podać ułamek dawki lamelek rozpadających się w jamie ustnej. Jeśli wymagana jest mniejsza dawka, należy zastosować alternatywną postać rywaroksabanu (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).

W przypadku wyplucia dawki lub wymiotów

- w ciągu 30 minut od przyjęcia leku Svariya, należy przyjąć nową dawkę.
- ponad 30 minut po przyjęciu leku Svariya, nie należy przyjmować nowej dawki. W takim przypadku kolejną dawkę leku Svariya należy przyjąć o zwykłej porze.

W przypadku wielokrotnego zwracania dawki lub wymiotów po przyjęciu leku Svariya należy skontaktować się z lekarzem.

Kiedy należy przyjmować Svariya

Należy przyjmować lamelki rozpadające się w jamie ustnej codziennie, aż lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku.

Aby łatwiej było o tym pamiętać, należy przyjmować lamelki rozpadające się w jamie ustnej o tej samej porze każdego dnia.

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie:

Jeśli konieczne jest przywrócenie prawidłowego rytmu serca za pomocą procedury zwanej kardiowersją, należy przyjmować Svariya w godzinach wskazanych przez lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku leku Svariya

Dorośli, dzieci i młodzież:

Jeśli pacjent przyjmuje jedną lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej o mocy 20 mg lub jedną lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej o mocy 15 mg raz na dobę i pominął dawkę, powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dawki podwójnej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej w ciągu jednego dnia, w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następnego dnia należy przyjąć kolejną lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej raz na dobę.

Dorośli:

Jeśli pacjent przyjmuje jedną lamelkę rozpadającą się w jamie ustnej o mocy 15 mg dwa razy na dobę i pominął dawkę, powinien ją przyjąć jak najszybciej po jej przypomnieniu. Nie należy przyjmować dawki podwójnej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej o mocy 15 mg w ciągu jednego dnia. W przypadku pominięcia dawki można przyjąć dwie lamelki rozpadające się w jamie ustnej o mocy 15 mg jednocześnie, aby uzyskać łączną dawkę dwóch lametek rozpadających się w jamie ustnej (30 mg) w ciągu jednego dnia. Następnego dnia należy kontynuować przyjmowanie jednej lamelki rozpadającej się w jamie ustnej o mocy 15 mg dwa razy na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Svariya

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Svariya w postaci lametek rozpadających się należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Svariya zwiększa ryzyko krwawienia.

Przerwanie przyjmowania leku leku Svariya

Nie przerywać stosowania leku Svariya bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ lek Svariya leczy i zapobiega rozwojowi 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 występują.

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszające tworzenie się zakrzepów krwi, Svariya może powodować krwawienia, które mogą potencjalnie zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). W niektórych przypadkach krwawienie może nie być oczywiste.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Objawy krwawienia**

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronne osłabienie, wymioty, drgawki, obniżony poziom świadomości i sztywność karku. Poważny stan zagrożenia życia. Należy natychmiast zgłosić się do lekarza!)
- długotrwałe lub nadmierne krwawienie
- wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, błądność, zawroty głowy, ból głowy, niewyjaśnione obrzęki, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa

Lekarz może podjąć decyzję o konieczności pozostawienia pacjenta pod ścisłą obserwacją lub zmianie sposobu leczenia.

- **Objawy ciężkich reakcji skórnych**

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany błony śluzowej, np. w jamy ustnej lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicz oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (do 1 na 10 000 osób).

- **Objawy ciężkich reakcji alergicznych**

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji alergicznych to bardzo rzadko (reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt często (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny; mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych występujących u dorosłych, dzieci i młodzieży

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować błądliwość skóry oraz osłabienie lub duszność
- krwawienie z żołądka lub jelit, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i obfite krwawienie miesiączkowe), krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oczu)
- krwawienie do tkanki lub jamy ciała (krwiak, siniaczenie)
- odkrztuszanie krwi
- krwawienie ze skóry lub 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 przeprowadzonych przez lekarza)
- gorączka
- ból brzucha, niestrawność, mdłości lub wymioty, zaparcia, biegunka
- niskie ciśnienie krwi (objawy mogą obejmować zawroty głowy lub omdlenia podczas wstawania)
- ogólne osłabienie i spadek energii (osłabienie, zmęczenie), bóle głowy, zawroty głowy
- wysypka, swędzenie skóry
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych

Niezbyt często (może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki (patrz powyżej, objawy 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 (możliwe do stwierdzenia w badaniach przeprowadzonych przez lekarza)
- badania krwi mogą wykazać wzrost stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi
- omdlenia
- złe samopoczucie
- przyspieszone tętno
- suchość w jamie ustnej
- pokrzywka

Rzadko (może wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 osób)

- krwawienie do mięśnia
- cholestaza (zmniejszony przepływ żółci), zapalenie wątroby, w tym uszkodzenie komórek wątrobowych (zapalenie wątroby, w tym uszkodzenie wątroby)
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- miejscowy obrzęk
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie zabiegu kardiologicznego, podczas którego cewnik wprowadza się do tętnicy nogi (tętniak rzekomy)

Bardzo rzadko (może wystąpić do 1 na 10 000 osób)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych krwinek granulocytowych, które powodują stan zapalny w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc)

Częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia nerek (nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych)
- zwiększone ciśnienie w mięśniach nóg lub rąk po krwawieniu, co prowadzi do bólu, obrzęku, zaburzeń czucia, drętwienia lub paraliżu (zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu)

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Ogólnie rzecz biorąc, działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych lekiem Svarya były podobne do działań obserwowanych u dorosłych i miały głównie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- gorączka
- krwawienie z nosa
- wymioty

Często (może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- przyspieszone tętno
- badania krwi mogą wykazać wzrost stężenia bilirubiny (barwnika żółciowego)
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi)
- obfite krwawienia miesiączkowe

Niezbyt często (może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- badania krwi mogą wykazać wzrost stężenia podkategorii bilirubiny (bilirubina bezpośrednia, barwnik żółciowy)

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 Svarya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na pudełku i na każdej saszetce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Produkt należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Lek nie wymaga specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani do 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 Svariya

- Substancją czynną jest rywaroksaban
- Pozostałe składniki to
- celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza, powidon K30, hydroksystearynian makrogolglicerolu, sodu laurylosiarczan, sukraloza, maltodekstryna, żelaza tlenek czerwony, aromat miętowy, cytrynian trietylu, glicerol.

Jak wygląda Svariya i co zawiera opakowanie

Svariya 15 mg i 20 mg lamelki rozpadające się w jamie ustnej to jasnoczerwone, prostokątne, cienkie lamelki rozpadające się w jamie ustnej.

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest pakowana w 4-warstwowe opakowanie laminowane (tj. papier/PET/Aluminium/PE-saszetka).

Wielkość opakowania

10 lamelek rozpadających się w jamie ustnej
30 lamelek rozpadających się w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Chorwacja

Wytwórca

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>