CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxabanum Teva, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Czerwona, okrągła (o średnicy około 7,6 mm) tabletka powlekana, z wytłoczeniem „T" z jednej strony oraz wytłoczeniem „9X" z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych
Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Masa ciała 50 kg lub więcej:
  zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Masa ciała 30 do 50 kg:
  zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Dla pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg dostępne są inne produkty w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

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

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

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists) na produkt leczniczy Rivaroxabanum Teva
- Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Rivaroxabanum Teva, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi ≤3,0.
- Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Rivaroxabanum Teva, gdy INR wynosi ≤2,5.

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

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

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

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Rivaroxabanum Teva
U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu

leczniczego Rivaroxabanum Teva od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Rivaroxabanum Teva na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Przerwać stosowanie produktu leczniczego Rivaroxabanum Teva i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Rivaroxabanum Teva.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

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

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2).
Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

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

Pacjenci poddawani kardiowersji
Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu leczniczego Rivaroxabanum Teva u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem leczniczym Rivaroxabanum Teva należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt leczniczy Rivaroxabanum Teva zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

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

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

Sposób podawania
Dorośli
Produkt Rivaroxabanum Teva przyjmuje się doustnie.
Tabletki należy przyjmować razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Rivaroxabanum Teva można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Rivaroxabanum Teva należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg
Produkt leczniczy Rivaroxabanum Teva jest przeznaczony do podania doustnego.
Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin.

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

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

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować inne produkty w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest dostępna w

przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można ją uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne.
Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Rivaroxabanum Teva u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Rivaroxabanum Teva u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5). Produkt Rivaroxabanum Teva nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

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

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

Inne czynniki ryzyka krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:
- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie

Pacjenci z chorobą nowotworową
Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie

pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwzakrzepowe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 20 mg w takich sytuacjach.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) lub nakłucia rdzeniowego należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie

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

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Rivaroxabanum Teva 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu Rivaroxabanum Teva należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia

rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.
Zastosowanie klopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.
Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu leczniczego Rivaroxabanum Teva jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).
Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia rywaroksabanem.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach fazy III (patrz Tabela 1).

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

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobowa i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży fazy III

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej allolastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem	31 miesięcy

ostrym zespole wieńcowym (OZW)		acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

* Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

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

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

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

Częstości zdefiniowano jako:
bardzo często (≥1/10)

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

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

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

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

Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH [A], zwiększenie aktywności lipazy [A], zwiększenie aktywności amylazy[A]			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dla rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami.

Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

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

kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.
U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa),

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.
W głównym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ROCKET AF 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.
34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwarytmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

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

drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT są przedstawione w Tabeli 4.
Wartości INR, pośród pacjentów ramienia warfaryny, mieściły się w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0) średnio w 55% czasu jej przyjmowania (mediana 58%; przedział międzykwartylowy 43-71). Przy podziale ośrodków na równe kwartyle (p=0,74 dla interakcji) ze względu na poziom kontroli TTR (Time In Target INR Range [odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym] 2,0-3,0), efekt działania rywaroksabanu nie różnił się pomiędzy kwartylami. W obrębie kwartylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,74 (95% CI: 0,49-1,12).

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

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

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

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

Populacja badana	**Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a)]**

Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Poważne krwawienia	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Zgon z powodu krwawienia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krwawienie do ważnych narządów*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Krwotok śródczaszkowy*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfuzja 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi całkowitej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Populacja badana pod względem bezpieczeństwa, poddawana leczeniu
* Nominalnie istotne

Poza badaniem III fazy, ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, porejestracyjne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem pojedynczej grupy badanej i metody otwartej próby (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średnie wyniki CHADS2 i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Przypadki dużego krwawienia wystąpiły ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjento-lat. Krwotok zakończony zgonem zgłoszono ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,2 na 100 pacjento-lat, a krwawienie śródczaszkowe ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,4 na 100 pacjento-lat. Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,8 na 100 pacjento-lat.

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

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Wskaźnik zdarzeń dla udaru niedokrwiennego wynosił 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) na 100 pacjento-lat. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) dla innych krwawień.

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie incydenty krwawień, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001 odpowiednio).
Drugorzędowy punkt końcowy (połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczące zmniejszenie istotnych klinicznie incydentów krwawień w porównaniu do schematu VKA u pacjentów z

migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową którzy poddani zostali PCI z założeniem stentu.

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

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

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

W badaniu Einstein PE 4 832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.
W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1 197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy mieli zakończone 6 lub 12 miesięcy leczenie zakrzepicy żył głębokich w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

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

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

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

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

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

Populacja badana	**3 449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 731**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 718**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
* p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność).

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 7) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędnego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość p p=0,275). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

Populacja badana	**4 832 pacjentów z objawową ostrą ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 419**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 413**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ZŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
* p<0,0026 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749-1,684).

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

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

Populacja badana	**8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 150**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 131**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)

Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
* p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661 – 1,186).

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

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

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

Populacja badana	**1 197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 6 lub 12 miesięcy N=602**	**Placebo 6 lub 12 miesięcy N=594**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawrotowa ZP	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	32 (5,4%)	7 (1,2%)

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

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

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

Populacja badana	**3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**		
Dawkowanie	**rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107**	**rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1 127**	**ASA 100 mg raz na dobę N=1 131**
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni

Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)$^{+}$	17 (1,5%)$^{++}$	53 (4,7%)

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

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

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

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwzakrzepowym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące

hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

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

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

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

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie dawkami terapeutycznymi UFH (ang. *unfractionated heparin*) , LMWH (ang. *low molecular weight heparin*) lub fondaparynuksem przez co najmniej 5 dni oraz zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania dostosowanych do masy ciała dawek rywaroksabanu lub grupy produktu porównawczego (heparyny, VKA) na główny okres leczenia w ramach badania wynoszący 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC). Na zakończenie głównego okresu leczenia w ramach badania powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe, które wykonano w punkcie początkowym, jeśli było to klinicznie wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

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

Nawrotowa ŻChZZ wystąpiła w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 5 z 165 pacjentów. Złożony punkt końcowy poważnego krwawienia i CRNMB zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych produktem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (objawowa

nawrotowa ŻChZZ plus poważne krwawienia) zgłoszono w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja liczby zakrzepów w powtórnym badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów z grupy otrzymującej produkt porównawczy. Wyniki te były ogólnie podobne wśród grup wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z dowolnym krwawieniem pojawiającym się w trakcie leczenia, natomiast w grupie otrzymującej produkt porównawczy 45 (27,8%).

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

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

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

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	**Produkt porównawczy N=162***
Złożony punkt końcowy: Poważne krwawienie + CRNMB (pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Poważne krwawienie	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Dowolne krwawienie wynikające z leczenia	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu był znacząco podobny w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ZŻG/ZP, aczkolwiek stosunek

pacjentów z dowolnym krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ w porównaniu do populacji dorosłych z ZŻG/ZP.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu w postaci tabletek 20 mg z posiłkiem obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

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

Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy

wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.

Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież
Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.
Tabletkę rywaroksabanu 20 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

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

Dzieci i młodzież
Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych i w porównaniu z dorosłymi. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Vss szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależne od masy ciała i może być opisane funkcją allometryczną, ze średnio 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja
U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.
Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).
Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Specyficzne dla dzieci dane dotyczące metabolizmu nie są dostępne. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Klirens (CL) szacowany poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależny od masy ciała i może być opisany funkcją allometryczną, ze średnio 8 l/h dla osoby o masie ciała 82,8 kg. Wartości średniej geometrycznej dla okresów półtrwania w fazie dyspozycji (t1/2) szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK zmniejszają się wraz z młodszym wiekiem i wynoszą od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat, do odpowiednio 1,9 h i 1,6 h u dzieci w wieku od 0,5 roku do poniżej 2 lat oraz poniżej 0,5 roku.

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek
U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).
Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku 1 roku lub starszych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2) nie są dostępne.

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

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

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

Odstępy czasowe								
o.d.	**N**	**12 -< 18 lat**	**N**	**6 -< 12 lat**				
2,5-4h po	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h po	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6 -< 12 lat**	**N**	**2 -< 6 lat**	**N**	**0,5 -< 2 lat**		
2,5-4h po	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.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**	**urodzenie - < 2 lat**	**N**	**0,5 -< 2 lat**	**N**	**urodzenie- < 0,5 lat**
0,5-3h po	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h po	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 µg/l).

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Mannitol
Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Hypromeloza 2910
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 10 x 1,14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 i 112 x 1 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP).
Każde opakowanie zawiera jedną butelkę ze 100 tabletkami powlekanymi lub jedną butelkę z 200 tabletkami powlekanymi lub 2 butelki, każda zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO