

Opakowanie rozpoczynające leczenie

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XABOPLAX, 15 mg, tabletki powlekane

XABOPLAX, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 15 mg tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu (*Rivaroxabanum*).

Każda 20 mg tabletki powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu (*Rivaroxabanum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 15 mg tabletki powlekana zawiera 22 mg laktozy, patrz punkt 4.4.

Każda 20 mg tabletki powlekana zawiera 29 mg laktozy, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka 15 mg: Czerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 5,6 mm z oznakowaniem '15' na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

Tabletka 20 mg: Brązowo-czerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 6,6 mm z oznakowaniem '20' na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 „Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotom ZŻG i ZP

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

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

Jeśli wskazana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów z dużym

ryzykiem nawrotu ZZG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZZG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki dawką 10 raz na dobę, należy rozważyć stosowanie rywaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę.

Czas trwania leczenia i wybór dawki należy ustalać indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści z leczenia wobec ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

	Czas leczenia	Schemat dawkowania	Całkowita dawka dobową
Leczenie i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP	Dni 1. – 21.	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
	Dzień 22. i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
Zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP	Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP	10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę	10 mg lub 20 mg

Opakowanie rozpoczynające leczenie na 4 tygodnie jest przeznaczone dla pacjentów zmieniających przyjmowanie 15 mg dwa razy na dobę na 20 mg raz na dobę od 22 dnia i kolejnych (patrz punkt 6.5). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, gdzie podjęto decyzję o przyjmowaniu 15 mg raz na dobę od dnia 22 i następnych, dostępne są inne opakowania tabletek powlekanych zawierające tabletki powlekane o mocy 15 mg (patrz schemat dawkowania w punkcie „Szczególne grupy pacjentów” poniżej).

Jeśli pacjent pominie dawkę w trakcie fazy dawkowania 15 mg dwa razy na dobę (dni 1. – 21.), powinien niezwłocznie przyjąć rywaroksaban w celu zapewnienia dobowej dawki 30 mg. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki 15 mg. Od następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne przyjmowanie zaleconych 15 mg dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent pominie dawkę w trakcie fazy dawkowania raz na dobę, powinien niezwłocznie przyjąć rywaroksaban i od następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zamiana antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na rywaroksaban

U pacjentów leczonych na ZZG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie rywaroksaban, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

U pacjentów zmieniających leczenie z VKA na rywaroksaban, wartość INR po przyjęciu rywaroksabanu będzie fałszywie zawyżona. INR nie jest właściwym wskaźnikiem do oceny przeciwwązkowego działania rywaroksabanu, dlatego nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zamiana rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

W trakcie zmiany z rywaroksabanu na VKA istnieje możliwość niedostatecznej antykoagulacji. Ciągłość odpowiedniej antykoagulacji należy zapewnić podczas jakiegokolwiek zmiany na inny lek przeciwwązkowy. Należy pamiętać, że rywaroksaban może się przyczynić do zwiększonej wartości INR.

Pacjenci, u których zmienia się rywaroksaban na VKA, powinni jednocześnie otrzymywać VKA do czasu uzyskania $\text{INR} \geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować VKA w standardowej dawce początkowej, a następne dawki VKA powinny zależeć od oznaczeń INR. W czasie, gdy pacjenci otrzymują zarówno rywaroksaban, jak i VKA, wartość INR należy oznaczyć po co najmniej 24 godzinach od poprzedniej dawki, ale przed podaniem następnej dawki rywaroksabanu. Po odstawieniu rywaroksabanu wiarygodne pomiary INR można wykonać po co najmniej 24 godzinach od podania ostatniej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zamiana pozajelitowych leków przeciwwązkowych na rywaroksaban

U pacjentów obecnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwązkowy należy przerwać jego stosowanie i rozpocząć podawanie rywaroksabanu od 0 do 2 godzin przed planowym podaniem następnej dawki pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyną

niefrakcjonowanej).

Zamiana rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rywaroksabanu u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensiem 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:

- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP: 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę. Należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). Jeśli zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, jej modyfikacja nie jest konieczna.

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Opakowania rozpoczynającego leczenie XABOPLAX nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Rywaroksaban podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek

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

Rozgniecioną w małej ilości wody tabletkę można również podawać przez zgłąbник żołądkowy (patrz

punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne, istotne klinicznie krwawienie.

Zmiany lub stany, które mogą stanowić znaczące ryzyko poważnego krwawienia. Mogą one obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z dużym ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, kręgosłupa lub oczu, niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy ściśle obserwować, czy u pacjentów otrzymujących rywaroksaban nie występują objawy krwawienia. Zaleca się ostrożne stosowanie rywaroksabanu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwotoków. W razie wystąpienia poważnego krwotoku stosowanie rywaroksabanu należy przerwać (patrz punkt 4.9).

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

Pacjenci z kilku wyszczególnionych niżej podgrup obarczeni są zwiększonym ryzykiem krwawienia. Po rozpoczęcia leczenia należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy powikłań związanych z krwawieniem i niedokrwistością (patrz punkt 4.8). W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia ciśnienia tętniczego z niewyjaśnionej przyczyny należy szukać źródła krwawienia.

Wprawdzie leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, ale pomiar stężenia rywaroksabanu z zastosowaniem skalibrowanego ilościowego testu anty-Xa może być pomocny w wyjątkowych sytuacjach, gdy uzyskana wartość może ułatwić świadome decyzje kliniczne, np. przedawkowanie i zabieg ze wskazań pilnych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

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

Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z klirensem kreatyniny od 15 do 29 ml/min. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Rywaroksaban należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie rywaroksabanu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). U pacjentów z ryzykiem choroby wrzodowej przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Tak jak innych leków przeciwplatek, nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, np. z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- innymi chorobami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą prowadzić do powikłań związanych z krwawieniem (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Pacjenci z chorobą nowotworową

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

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, więc nie ma danych, które wskazywałyby, że rywaroksaban zapewnia działanie przeciwzakrzepowe u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania u nich rywaroksabanu.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, w tym rywaroksabanu, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem

antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

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

Nie zaleca się zastępowania rywaroksabaniem heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu w tych sytuacjach klinicznych.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, u których stosuje się znieczulenie przewodowe (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe, istnieje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego z możliwością długotrwałego lub trwałego porażenia. Ryzyko jest większe, jeśli w okresie pooperacyjnym stosuje się stały cewnik zewnątrzoponowy lub produkty lecznicze wpływające na hemostazę, a także w przypadku wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Należy często kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W razie stwierdzenia zaburzeń neurologicznych, konieczna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym, lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek możliwych korzyści do ryzyka. Brak doświadczenia klinicznego z zastosowaniem rywaroksabanu w dawce 15 mg lub 20 mg w takich sytuacjach.

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego), należy uwzględnić profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego albo nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Jednak nie jest znany dokładny czas uzyskania wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u danego pacjenta.

W przypadku usuwania cewnika zewnątrzoponowego, ogólna charakterystyka farmakokinetyczna rywaroksabanu wskazuje, że powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania (tzn. co najmniej 18 godzin u młodych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku) od ostatniego podania rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Po usunięciu cewnika kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po co najmniej 6 godzinach.

W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych oraz interwencji chirurgicznej

Jeśli konieczny jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie rywaroksabanu w dawce 15 mg lub 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.

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

Stosowanie rywaroksabanu należy wznowić możliwie szybko po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i w opinii lekarza ustalona jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Reakcje skórne

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, związane ze stosowaniem rywaroksabanu

reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko ich wystąpienia jest największe na początku leczenia: w większości przypadków w ciągu pierwszych tygodni terapii. Stosowanie rywaroksabanu należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów ciężkiej wysypki skórnej (np. rozprzestrzeniającej się, intensywnej i (lub) z powstawaniem pęcherzy) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje o substancjach pomocniczych

XABOPLAX zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P

Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu i ketokonazolu (400 mg raz na dobę) lub rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max}) rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów, którzy otrzymują również azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym (takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne silnie hamujące tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu (albo CYP3A4, albo P-gp) będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu. Na przykład klarytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), uznana za silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, powodowała 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotne zwiększenie jego C_{max} . U większości pacjentów interakcja z klarytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka. (Informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, patrz punkt 4.4).

Erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę), która umiarkowanie hamuje aktywność CYP3A4 oraz glikoproteinę P, powodowała 1,3-krotne zwiększenie średniej wartości AUC i C_{max} rywaroksabanu. U większości pacjentów interakcja z erytromycyną nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, ale może być istotna u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) powodowała 1,8-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna powodowała 2,0-krotne zwiększenie średniej wartości AUC rywaroksabanu i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne do wpływu zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych klinicznych dotyczących dronedaronu, należy unikać jego jednoczesnego stosowania z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (40 mg w dawce pojedynczej) i rywaroksabanu (10 mg

w dawce pojedynczej) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa bez dodatkowego wpływu na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym zastosowaniu rywaroksabanu (15 mg) i naproksenu (500 mg) nie obserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia czasu krwawienia. Mimo to u niektórych pacjentów mogą wystąpić bardziej nasilone działania farmakodynamiczne.

Podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych.

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej rywaroksabanu (15 mg) z kłopidogrelem (w dawce nasycającej 300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie korelowało z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny lub aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) i inhibitory agregacji płytek, ponieważ zwiększają one zazwyczaj ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

SSRI/SNRI

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

Warfaryna

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0 do 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0 do 3,0) powodowała większe niż addytywne zwiększenie czasu protrombinowego/INR (Neoplastin) (można zaobserwować pojedyncze wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.

Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w trakcie zmiany leczenia, jako badanie można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, gdyż nie miała na nie wpływu warfaryna. Czwartego dnia po podaniu ostatniej dawki warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

Jeśli konieczna jest ocena działania farmakodynamicznego warfaryny w trakcie zmiany leczenia, można zastosować pomiar INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), gdyż rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym. Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne jednocześnie stosowane leczenie

Nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu

(inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban nie hamuje ani nie pobudza aktywności żadnego z głównych izoenzymów CYP, takich jak CYP3A4.

Wskaźniki laboratoryjne

Mechanizm działania rywaroksabanu jest przyczyną działania na parametry układu krzepnięcia (np. PT, APTT, HepTest), patrz punkt 5.1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwy szkodliwy wpływ na reprodukcję, ryzyko krwawienia wewnętrznego i dowiedzione przenikanie przez łożysko, rywaroksaban jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban przenika do mleka, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono szczególnych badań wpływu rywaroksabanu na płodność u ludzi. W badaniu płodności samców i samic szczura nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trakcie trzynastu badań III fazy (patrz tabela 1).

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

Tabela 1 Liczba badanych pacjentów, całkowita dawka dobową oraz maksymalny czas trwania leczenia w ramach badań dorosłych i pediatrycznych III fazy

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego.	6097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3997	10 mg	39 dni

Leczenie i profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zakrzepicy płucnej (ZP)	6790	W dniach 1-21: 30 mg Od dnia 22.: 20 mg Po ≥ 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 ta obserwowana u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZZG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio, 5 mg lub 10 mg, w skojarzeniu albo z ASA (kwasem acetylosalicylowym), albo z ASA i kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca 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, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

** Dane z badania VOYAGER PAD

U pacjentów otrzymujących rywaroksaban najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwawienia (patrz punkt 4.4 oraz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”) (Tabela 2), a wśród nich najczęstsze były krwawienia z nosa (4,5,%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Tabela 2 Odsetek przypadków krwawień* i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących rywaroksaban w trakcie zakończonych badań dorosłych i pediatrycznych III fazy

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Niedokrwistość
Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Zapobieganie ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZZG, ZP i zapobieganie nawrotom	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
Zapobieganie udarowi i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat

zastawkową		
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Zapobieganie zdarzeniom zakrzepowym 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 zdarzenia związane z krwawieniem.
- ** W badaniu COMPASS niedokrwistość notowano z niewielką częstością, gdyż zastosowano wybiórcze podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
- *** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
- # Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży wymieniono w tabeli 3, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (wg MedDRA) i częstością.

Częstości zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (ze zmianą odpowiednich wskaźników laboratoryjnych)	Trombocytoza (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk alergiczny		Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				

	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwihak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym z odbyticy), ból żołądka i jelit oraz bóle brzucha, 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 zasadowej ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczką, zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej (z jednoczesnym zwiększeniem lub bez zwiększenia aktywności ALAT), zastój żółci, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątrobowych)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, wybroczyny, 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	Krwotok do mięśni		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych w następstwie

				krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek w wyniku krwawienia wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęki obwodowe, zmniejszenie siły i energii (w tym zmęczenie i osłabienie)	Odczucie choroby (w tym złe samopoczucie)	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie aktywności LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A			
Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

^A Obserwowane w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

^B Obserwowane jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat w leczeniu i profilaktyce nawrotów ZZG, ZP

^C Obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po OZW (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

* Zastosowano wybiórcze podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych. Danych z badania COMPASS nie włączono do obliczeń częstości działań niepożądanych, gdyż nie odnotowano jej

zwiększenia ani nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od lokalizacji oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Obserwowane w badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) oraz niedokrwistość występowały częściej podczas długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA. Dlatego, jeśli to wskazane, w wykrywaniu utajonego krwawienia przydatne mogą być, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, laboratoryjne oznaczenia hemoglobiny/hematokrytu i ocena ilościowa znaczenia klinicznego jawnego krwawienia. Ryzyko krwawienia może być zwiększone u pacjentów z niektórymi grupami, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym i (lub) pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku”). Krwawienie miesiączkowe może być nasilone i (lub) dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność oraz wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa, jako następstwo niedokrwistości. Po zastosowaniu rywaroksabanu zgłaszano wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek w wyniku hipoperfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1 960 mg bez powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”). Ze względu na ograniczone wchłanianie, po zastosowaniu rywaroksabanu w dawkach większych niż terapeutyczne (co najmniej 50 mg) oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

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

Postępowanie w przypadku krwawienia

Jeśli u pacjenta otrzymującego rywaroksaban wystąpią powikłania krwotoczne, należy zależnie od sytuacji klinicznej opóźnić podanie kolejnej dawki lub przerwać leczenie. Przybliżony okres półtrwania rywaroksabanu wynosi od 5 do 13 godzin (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według 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, uzupełnianie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, podanie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli zastosowanie tych środków nie prowadzi do powstrzymania krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora czynnika Xa (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, albo specyficznego środka prokoagulacyjnego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r FVIIa). Jednak dostępne obecnie doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban jest bardzo ograniczone, a zalecenia oparte są na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od uzyskanego zmniejszenia krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku poważnych krwawień należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą w dziedzinie krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki 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) i nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne

U ludzi obserwowano zależne od dawki hamowanie aktywności czynnika Xa. Rywaroksaban wpływał w sposób zależny od dawki na czas protrombinowy (PT), a wartość PT oznaczana z zastosowaniem odczynnika Neoplastin ściśle korelowała ze stężeniem rywaroksabanu w osoczu (wartość $r = 0,98$). W przypadku zastosowania innych odczynników można uzyskać inne wyniki. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, gdyż współczynnik INR jest kalibrowany i zwalidowany tylko dla kumaryn i nie można go stosować w odniesieniu do innych antykoagulantów. U pacjentów, którzy otrzymywali rywaroksaban w leczeniu i profilaktyce nawrotów ZZG i ZP, wartość PT (Neoplastin) w zakresie 5/95 percentyli w czasie od 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki z rywaroksabanem (czyli w czasie trwania maksymalnego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę wynosiła od 17 do 32 sekund, a dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. Minimalna wartość (8 do 16 godzin po przyjęciu tabletki) w zakresie 5/95 percentyli wyniosła dla dawki 15 mg dwa razy na dobę od 14 do 24 sekund, a dla dawki 20 mg raz na dobę (18 do 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, wartość PT (Neoplastin)

w zakresie 5/95 percentyli w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki z rywaroksabanem (czyli w czasie trwania maksymalnego działania) dla rywaroksabanu w dawce 20 mg raz na dobę wynosiła od 14 do 40 sekund, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. Minimalna wartość (16 do 36 godzin po przyjęciu tabletki) w zakresie 5/95 percentyli dla dawki 20 mg raz na dobę wyniosła od 12 do 26 sekund, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek otrzymujących 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 pojedynczych dawek (50 IU/kg mc.) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnika PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnika (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnika PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) w ciągu 30 minut o około 1,0 sekundy, a 4-czynnika PCC skracał PT o około 3,5 sekundy. W porównaniu z 4-czynnikiem PCC, 3-czynnika PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, ale nie zaleca się ich stosowania do oceny farmakodynamicznego działania rywaroksabanu. W codziennej praktyce klinicznej nie jest konieczne monitorowanie parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem. Jeśli jednak istnieją wskazania kliniczne, stężenie rywaroksabanu można zmierzyć stosując skalibrowany ilościowy test anty-Xa (patrz punkt 5.2)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

Program badań klinicznych opracowano w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz zapobieganiu ich nawrotom. Ponad 12 800 pacjentów badano w ramach czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych III fazy (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice), a dodatkowo przeprowadzono analizę uprzednio zdefiniowanych danych zbiorczych z badań Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT u 3449 pacjentów z ostrą ZŻG zastosowano leczenie ZŻG i profilaktykę nawrotowej ZŻG i ZP (z badania wykluczono pacjentów z objawową ZP). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy, zależnie od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę, a następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

W badaniu Einstein PE 4832 u pacjentów z ostrą ZP zastosowano leczenie ZP i profilaktykę nawrotów ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy, zależnie od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP podawano 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę przez trzy tygodnie, a 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 antagonistą witaminy K aż do uzyskania PT/INR w zakresie terapeutycznym ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K w dawce dostosowanej do podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił dodatkowo 6 lub 12 miesięcy u pacjentów, którzy zakończyli 6- do 12-miesięcznego leczenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę porównywano z placebo.

W badaniach Einstein DVT, PE i Extension zastosowano to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ, zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP

zakończonych lub niezakończonych zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane, jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonych zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem zapobiegania ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonych zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Leczenie trwało do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Porównywano rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę i 10 mg raz na dobę 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 niezakończonych zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA w odniesieniu do pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ [test równoważności]; współczynnik ryzyka: 0,680 [0,443-1,042], $p=0,076$ [test nadrzędności]). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka 0,67 (95% CI 0,47-0,95), nominalna wartość $p=0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz odpowiednio przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu 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 między 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).

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

Tabela 4 Wyniki z badania III fazy Einstein DVT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Badana populacja	3449 pacjentów z objawową ostrą zakrzepicą żył głębokich	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1731	Enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=1718
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy 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, jednocześnie z VKA i następnie VKA

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka = 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 w odniesieniu do pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p=0,0026$ (test

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

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

Tabela 5 Wyniki z badania fazy III Einstein PE dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowana

Badana populacja	4832 pacjentów z objawową ostrą ZP	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2419	Enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=2413
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ZŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy 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, jednocześnie z VKA i następnie VKA

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

Przeprowadzono analizę uprzednio zdefiniowanych danych z badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 6).

Tabela 6 Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania III fazy Einstein DVT i Einstein PE

Badana populacja	8281 pacjentów z ostrą objawową ZŻG lub ZP	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4150	Enoksaparyna/VKA ^{b)} 3, 6 lub 12 miesięcy N=4131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy 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, jednocześnie z VKA i następnie VKA

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

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

W badaniu Einstein Extension (patrz tabela 9) rywaroksaban był nadrzędny wobec placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) odnotowano nieistotnie liczbowo większy wskaźnik częstości w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

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

Badana populacja	1197 pacjentów z ostrą objawową ŻŻG lub ZP	
Dawka i czas trwania leczenia	Rywaroksaban ^{a)} 6 lub 12 miesięcy	Placebo 6 lub 12 miesięcy
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Objawowa nawrotowa ZP	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Objawowa nawrotowa ŻŻG	5 (0,8%)	31 (5,2%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Poważne krwawienia	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 8) rywaroksaban zarówno w dawce 20 mg, jak i 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony u pacjentów leczonych rywaroksabanem w dawce 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

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

Badana populacja	3396 pacjentów kontynuujących zapobieganie nawrotowej ŻChZZ		
Dawka	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1127	ASA 100 mg raz na dobę N=1131
Mediana czasu trwania leczenia [przedział międzykwartyłowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowa nawrotowa ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)

Objawowa nawrotowa ŻŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończona zgonem/zgon, gdy nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość 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, otwarte badanie kohortowe (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ŻŻG 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% 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.

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

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

Dzieci i młodzież

Opakowanie rozpoczynające leczenie XABOPLAX jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu tabletki.

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym tabletki 2,5 mg i 10 mg jest duża (80-100%), niezależnie od przyjęcia na czczo lub z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na wartość AUC i C_{max} . Z kolei biodostępność rywaroksabanu po przyjęciu doustnym na czczo tabletki 20 mg wynosi 66% na skutek zmniejszonego stopnia wchłaniania. Przyjęcie tabletki zawierającej 20 mg rywaroksabanu po posiłku powodowało zwiększenie średniej wartości AUC o 39% w porównaniu z przyjęciem tabletki na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Rywaroksaban o mocy 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu na czczo jest w przybliżeniu liniowa do dawki około 15 mg raz na dobę, a po posiłku proporcjonalna do dawki dla dawek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał.

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%) w zakresie od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. Gdy rywaroksaban uwalniany jest z granulatu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego, wartości AUC i C_{max} są o 29% i 56% mniejsze niż po uwolnieniu z tabletki. Ekspozycja jest dalej zmniejszona, gdy rywaroksaban uwalniany jest w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Dlatego należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i związanej z tym ekspozycji na rywaroksaban.

Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki o mocy 20 mg wymieszanej z przecierem jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem była porównywalna do biodostępności rywaroksabanu z całej tabletki.

Przy założeniu przewidywalnego, proporcjonalnego do dawki profilu farmakokinetycznego rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu wydalana jest w moczu w postaci niezmienionego związku, głównie w procesie aktywnego wydzielenia nerkowego.

Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w procesach niezależnych od CYP. Główne miejsca biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Badania *in vitro* wskazują, że rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. breast cancer resistance protein). Najważniejszym związkiem w ludzkim osoczu jest rywaroksaban w niezmienionej postaci; nie stwierdzono obecności ani głównego, ani aktywnych krążących metabolitów. Rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie (klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h). Po doustnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza

następuje z końcowym okresem półtrwania od 5 do 9 godzin u młodych osób i od 11 do 13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Nie ma istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki i farmakodynamiki rywaroksabanu między pacjentami płci męskiej i żeńskiej.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różne kategorie masy ciała

Skrajne masy ciała (<50 kg lub >120 kg) wpływały tylko w niewielkim stopniu na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby i łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg Childa-Pugha) odnotowano tylko niewielkie zmiany właściwości farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC), prawie porównywalne do stwierdzanych u odpowiadającej im grupy kontrolnej zdrowych osób. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg Childa-Pugha) wartość AUC była znacząco (2,3-krotnie) większa niż u zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była zwiększona 2,6-krotnie. U tych pacjentów, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, nerkowe wydalanie rywaroksabanu było zmniejszone. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Podobnie, wartość PT wydłużyła się 2,1-krotnie. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD między stężeniem i PT.

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie obliczenia klirensu kreatyniny ustalono, że zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban koreluje ze stopniem zaburzenia czynności nerek. 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) było zwiększone odpowiednio 1,4-, 1,5- i 1,6-krotnie. Odpowiadające im nasilenie działania farmakodynamicznego było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek całkowite zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-, 1,9-, i 2-krotnie silniejsze niż u zdrowych ochotników. Podobnie, PT wydłużał się 1,3-, 2,2- oraz 2,4-krotnie. Brak danych od pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min.

Ze względu na znaczne wiązanie z białkami osocza, usuwanie rywaroksabanu metodą dializy nie jest spodziewane. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min stosowanie rywaroksabanu nie jest zalecane, a u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min wymaga ono ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

Dzieci i młodzież

Opakowanie rozpoczynające leczenie XABOPLAX jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów obserwowano zwiększone stężenie IgG i IgA w osoczu przy istotnej klinicznie ekspozycji.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję związany z farmakologicznym mechanizmem działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Rywaroksaban w stężeniach istotnych klinicznie miał toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione/przyspieszone kostnienie, mnogie, jasne plamy na wątrobie) i częstsze występowanie zwykłych wad rozwojowych oraz zmian w łożysku. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów wykazano zmniejszoną żywotność potomstwa po zastosowaniu dawek toksycznych dla samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu laurylosiarczan
Laktoza
Poloksamer 188
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza (typ 2910)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia zawiera blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVdC lub perforowane blistry jednodawkowe:
Każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi na pierwsze 4 tygodnie leczenia zawiera: 42 tabletki powlekane XABOPLAX o mocy 15 mg i 7 tabletek powlekanych XABOPLAX o mocy 20 mg w opakowaniu typu „portfelik” w tekturowym pudełku lub 49 x 1 tabletkę powlekaną: 42 x 1 tabletki powlekane XABOPLAX o mocy 15 mg i 7 x 1 tabletek powlekanych XABOPLAX o mocy 20 mg w opakowaniu typu „portfelik” w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Rozgniatanie tabletek

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

XABOPLAX 15 mg/20 mg Pozwolenie nr 27243

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2022

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

18.01.2024 r.