

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivaroxaban G.L. Pharma, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu (*Rivaroxabanum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 26,46 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki (średnica 6 mm) z wytłoczonym „10” z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego*

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

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

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

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

#### *Leczenie ZZG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists) na produkt Rivaroxaban G.L. Pharma*

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

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Rivaroxaban G.L. Pharma wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Rivaroxaban G.L. Pharma. INR nie jest właściwy do pomiaru działania

przeciwwkrzepowego produktu Rivaroxaban G.L. Pharma i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

#### *Zmiana leczenia z produktu Rivaroxaban G.L. Pharma na antagonistów witaminy K (VKA)*

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Rivaroxaban G.L. Pharma na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwwkrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Rivaroxaban G.L. Pharma może się przyczynić do podwyższonego INR.

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

#### *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwwkrzepowych na produkt Rivaroxaban G.L. Pharma*

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwwkrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Rivaroxaban G.L. Pharma od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylniej heparyny niefrakcjonowanej).

#### *Zmiana leczenia z produktu Rivaroxaban G.L. Pharma na pozajelitowe leki przeciwwkrzepowe*

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwwkrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Rivaroxaban G.L. Pharma.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

- W profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).
- W leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP, u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania zalecanej dawki (patrz punkt 5.2)

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### *Masa ciała*

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### *Płeć*

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Produkt Rivaroxaban G.L. Pharma przyjmuje się doustnie.

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

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

Rozgniecioną tabletkę Rivaroxaban G.L. Pharma można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Rivaroxaban G.L. Pharma należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

##### Ryzyko krwotoku

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących Rivaroxaban G.L. Pharma leczenie profilaktyczne ŻChZZ po przebytej planowanej angioplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny.

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

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

##### Zaburzenia czynności nerek

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

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

##### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

#### Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

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

#### Pacjenci z chorobą nowotworową

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

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

#### Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania 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 Rivaroxaban G.L. Pharma nie jest zalecane u tych pacjentów.

#### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

#### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

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

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

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone, produkt Rivaroxaban G.L. Pharma 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 centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka.

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

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

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

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

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

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Reakcje skórne

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

### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

Produkt leczniczy Rivaroxaban G.L. Pharma zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

##### Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

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

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

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

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

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

##### Leki przeciwzakrzepowe

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

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



### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

### SSRI/SNRI

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

### Warfaryna

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

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

Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy Ctrough 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. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

### Inne leczenie skojarzone

Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub

omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.

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

#### Wyniki badań laboratoryjnych

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce 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 ZZG, 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 ZZG	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 ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

\*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

\*\* Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻŻG, ŻP 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 <sup>#</sup>	0,74 na 100 pacjentolat*** <sup>#</sup>

\* 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.

<sup>#</sup> 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 poniższej Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (wg. MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

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

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

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

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				

Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) <sup>A</sup> , trombocytopenia			
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
<b>Zaburzenia oka</b>				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
<b>Zaburzenia serca</b>				
	Tachykardia			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Krwawienie z nosa, krwioplucie				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie <sup>A</sup> , biegunka, wymioty <sup>A</sup>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub		

	bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności GGT <sup>A</sup>	bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
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	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Ból kończyny <sup>A</sup>	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe <sup>B</sup> ), 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
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Gorączka <sup>A</sup> , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy <sup>A</sup>		
<b>Badania diagnostyczne</b>				
	Zwiększenie LDH <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności lipazy <sup>A</sup> , zwiększenie			

	szenie aktywności amylazy <sup>A</sup>			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany <sup>A</sup>		Tętniak rzekomy <sup>C</sup>		

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

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

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

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

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.

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

Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanetu alfa).

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

##### Postępowanie w przypadku krwawienia

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

Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku.

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

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

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



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Program badań klinicznych został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowi tętnicy płucnej (ZTP) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych. W kontrolowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy programu RECORD brało udział ponad 9 500 pacjentów (u 7 050 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu biodrowego, u 2 531 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu kolanowego).

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

We wszystkich trzech badaniach klinicznych III fazy (patrz tabela 4), rywaroksaban znamienne zmniejszał częstość występowania wszystkich przypadków ŻChZZ (jakakolwiek zidentyfikowana

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Badana populacja	4 541 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2 509 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2 531 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu kolanowego		
Dawka oraz czas trwania leczenia po zabiegu operacyjnym	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p
Wszystkie przypadki ŻChZZ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Ciężka ŻChZZ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	<0,001
Objawowa ŻChZ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Poważne krwawienia	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

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

95% CI 0,67 – 1,80). Wyniki badania nieinterwencyjnego były spójne z wynikami kluczowych badań randomizowanych.

#### *Leczenie 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 ( $\geq 2,0$ ). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K z dostosowaną dawką w celu podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 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 niezakończonych zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonych 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 niezakończonych zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). 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 niezakończonych zgonem.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ( $p < 0,0001$  (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (test nadrzędności)).

Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus duże

krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 ((95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość p = 0,027) na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,932 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

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

\* p < 0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka ( ang. Hazard Ratio - HR) wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (nadrzędność)

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 6) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość p = 0,275). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) 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 (HR) 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

<b>Populacja badana</b>	<b>4 832 pacjentów z objawową ostrą ZP</b>	
<b>Dawkowanie i czas leczenia</b>	<b>Rivaroksaban<sup>a)</sup> 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 419</b>	<b>Enoksaparyna/VKA<sup>b)</sup> 3, 6 lub 12 miesięcy N = 2 413</b>
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 (HR) wynoszącego 2); HR: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

<b>Populacja badana</b>	<b>8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP</b>	
<b>Dawkowanie i czas leczenia</b>	<b>Rivaroksaban<sup>a)</sup> 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 150</b>	<b>Enoksaparyna/VKA<sup>b)</sup> 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 131</b>
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 (HR) wynoszącego 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

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

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

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

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 9) zarówno rywaroksaban 20 mg i rywaroksaban 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 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III Einstein Choice**

Populacja badana	3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	Rivaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107	Rivaroksaban 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 zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5(0,4%)	3(0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

+ Rivaroxaban 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).

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

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik

ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

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

W otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym 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  $\beta 2$  glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu referencyjnego zawierającego rywaroksaban w jednej lub więcej podgrupie dzieci i młodzieży w leczeniu powikłań zakrzepowo - zatorowych.

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

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

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo lub z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na  $C_{max}$ . Rywaroksaban, dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku. Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej widoczne w stanie na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia zabiegu chirurgicznego i dnia następnego, kiedy zmienność w wartościach ekspozycji jest wysoka (70%).

Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i  $C_{max}$  w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban. Dostępność biologiczna (AUC and  $C_{max}$ ) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej



zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm i eliminacja

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

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

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

#### Szczególne populacje

##### *Płeć*

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Różnice w masie ciała*

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

##### *Różnice między grupami etnicznymi*

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

##### *Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu

do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone 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 produktu Rivaroxaban G.L. Pharma jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

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

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania produktu Rivaroxaban G.L. Pharma u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując produkt Rivaroxaban G.L. Pharma u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

#### Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

#### Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg stosowane dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model  $E_{max}$ . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, wyjściowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II oraz III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Wyjściowe wartości aktywności czynnika Xa i PT zmieniały się u pacjentów w związku z zabiegiem operacyjnym, co przejawiało się w różnicach stopnia nachylenia krzywej zależności stężenia od PT pomiędzy dniem po zabiegu chirurgicznym a stanem równowagi.

#### Dzieci i młodzież

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Sodu laurylosiarczan  
Hypromeloza 2910  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera: 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26451

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

10.06.2021

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

28.12.2023