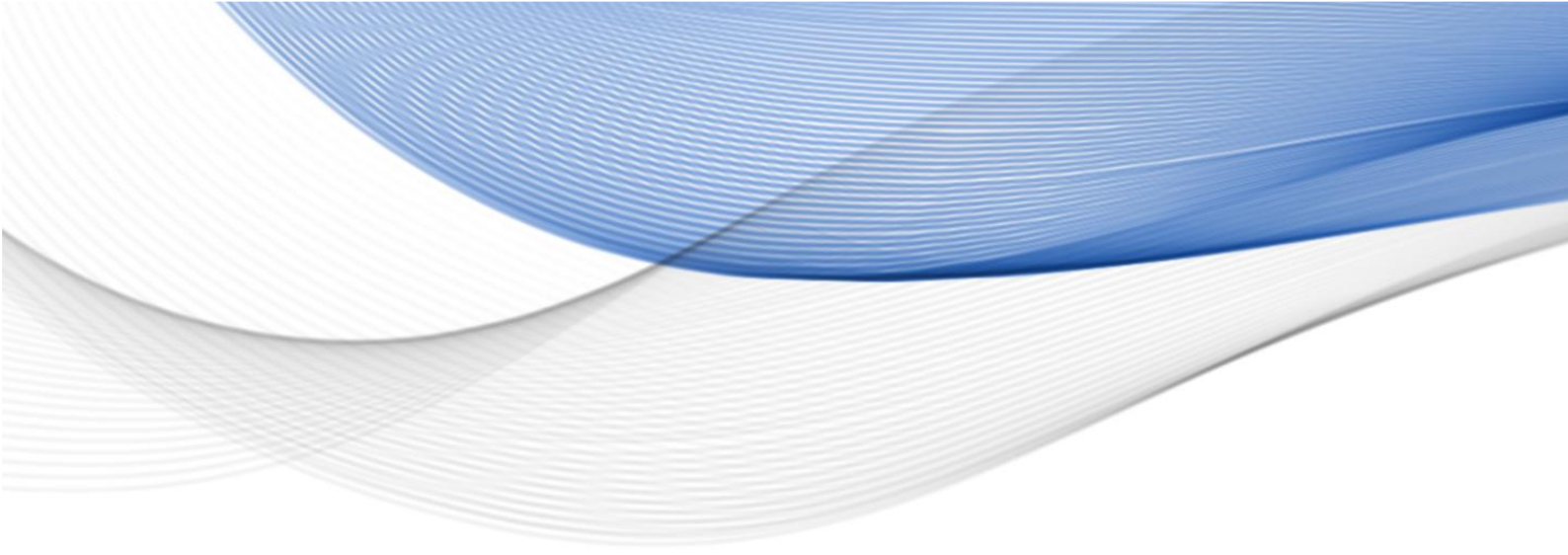




Apiksaban (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

EGIS Polska Sp. z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D
02-146 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	15
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
2.8 Wybór populacji docelowej	22
3 Interwencja	23
3.1 Charakterystyka interwencji	23
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	24
3.2 Status refundacyjny w Polsce	32
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla apiksabanu	32
3.3.1 Koszt Embavi®	32
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla apiksabanu	33
3.5 Rekomendacje refundacyjne	34
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	34
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
4 Technologie opcjonalne	37
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	37
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	39
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	80
4.3.1 Rywaroksaban	80
4.3.2 Dabigatran	90
5 Efekty zdrowotne	102
6 Rodzaj i jakość dowodów	104
7 Podsumowanie	105
Spis rysunków	106
Spis tabel	107
Bibliografia	109

Wykaz skrótów i akronimów

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AF	Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASA	Kwas acetylosalicylowy
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	Walijska agencja HTA - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CAD	Choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CHA ₂ DS ₂ -VASc, CHADS ₂	Skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków
CHADS65	Algorytm CCS dla terapii OAC w migotaniu przedsionków
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHRS	<i>Canadian Heart Rhythm Society</i>
COR	Klasa zaleceń
CVD	Choroba układu krążenia (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DOAC	Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. <i>direct oral anticoagulant inhibitors</i>)
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EO	Opinia eksperta
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
G-BA	Niemiecka agencja HTA - <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA - <i>Haute Autorite de Sante</i>
HAS-BLED	Skala ryzyka do przewidywania ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwzakrzepowo
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICH	Krwotok wewnątrzczaszkowy (ang. <i>intracranial haemorrhage</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LD	Ograniczone dane
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LOE	Poziom dowodów
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
n.r.	Nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - <i>National Institute for Health Research</i>
NOAC	Doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K (ang. <i>non-VKA oral anticoagulant</i>)
NR	Nierandomizowane
NVAF	Niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. <i>non-valvular atrial fibrillation</i>)
NVAF	Niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. <i>Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>)
OAC	Doustny lek przeciwkrzepliwy /doustne leczenie przeciwkrzepliwe (ang. <i>oral anticoagulants</i>)
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i>)
PBS	Australijska agencja HTA - <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCI	Przełskórne interwencje wieńcowe (ang. <i>percutaneous coronary interventions</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkocka agencja HTA - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TEE	Echokardiogram przezprzetykowy
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TTR	Czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym (ang. <i>Time in the Therapeutic Range</i>)

UFH	Heparyna niefrakcjonowana (ang. <i>unfractionated heparin</i>)
VKA	Antagonista witaminy K (ang. <i>Vitamin K Antagonists</i>)
YLD	Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - <i>Zorginstituut Nederland</i>
ZP	Zatorowość płucna/zakrzepica płucna
ZŻG	Zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków (ICD-10: I48) (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Częstotliwość rytmu komór zależy od elektrofizjologicznych właściwości węzła przedsionkowo-komorowego, czynności układu współczulnego oraz działania leków i może być prawidłowa (w spoczynku 70-90/min), przyspieszona (tachyarytmia) lub zwolniona (bradyarytmia) [MP 2023].

Najpoważniejszymi powikłaniami AF są powikłania zakrzepowo-zatorowe, szczególnie udar niedokrwienny mózgu. AF przyczynia się do pięciokrotnego wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia udaru mózgu i 20% udarów mózgu jest wynikiem AF. Udary w przebiegu arytmii wiążą się z większą śmiertelnością i niepełnosprawnością niż epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rytmem zatokowym [Niewada 2006, Stec 2016].

Epidemiologia

Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i częstość hospitalizacji z jego powodu jest znacznie większa niż z powodu innych zaburzeń rytmu.

Częstość występowania AF zwiększa się wraz z wiekiem i jest większa u mężczyzn. W badaniu NOMED-AF (2019), w którym oceniano występowanie AF w Polsce u wybranych losowo <3000 osób w wieku ≥ 65 lat, monitorując rytm serca przez 1 miesiąc przy użyciu kamizelki skonstruowanej specjalnie w tym celu. Stwierdzono AF u 22,6% badanych (wśród osób starszych 25-30%), w 40% przypadków arytmia była bezobjawowa. Ostatecznie oszacowano, że w Polsce tylko w populacji w wieku ≥ 65 lat AF występuje aż u 1,25 mln osób [Szczeklik 2023].

Metody leczenia

U pacjentów z migotaniem przedsionków zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej [PTK 2024].

Wynik $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ wynoszący 2 lub więcej zaleca się jako wskaźnik podwyższonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego w celu podjęcia decyzji o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, a przy wyniku $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ równym 1 należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego [PTK 2024].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu Maciorowska 2024 - polski rejestr pacjentów z migotaniem przedsionków (POL-AF), dane z 2019 roku, 74,9% pacjentów stosowało leki z grupy NOAC, a 16,6% pacjentów stosowało VKA [Maciorowska 2024], tj. zdecydowana większość pacjentów stosowała leki z grupy NOAC, które w 2019 roku nie były refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Sytuacja refundacyjna

Preparat Embavi® (apiksaban) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce we wnioskowanym oraz innym wskazaniu.

Inne preparaty zawierające apiksaban również nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu ale są refundowane we wskazaniach:

- Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna;
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Embavi® (apiksaban);
- (C) komparatory, do których należą:
 - Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC):
 - dabigatran;
 - rywaroksaban;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności:
 - złożone punkty końcowe, w ramach których uwzględniono następujące zdarzenia w dowolnej kombinacji czy też punkty końcowe oceniające częstość występowania poszczególnych zdarzeń: udar mózgu (niedokrwienności lub krwotoczny), zatorowość systemową, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego;
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - duże krwawienia;
 - inne niż duże, istotne klinicznie krwawienia;
- (S) typ badań, tj.:
 - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne;
 - opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury;
 - efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania rywaroksabanu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- wyniki zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Migotanie przedsionków (ICD-10: I48) (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiary rytm komór. Częstotliwość rytmu komór zależy od elektrofizjologicznych właściwości węzła przedsionkowo-komorowego, czynności układu вегетatywnego oraz działania leków i może być prawidłowa (w spoczynku 70-90/min), przyśpieszona (tachyarytmia) lub zwolniona (bradyarytmia) [MP 2023].

2.2 Etiologia i patogeneza

W Tab. 1 podsumowano przyczyny migotania przedsionków.

Tab. 1. Przyczyny migotania przedsionków [MP 2023].

Przyczyny	Charakterystyka
Sercowe	• nadciśnienie tętnicze; • wady zastawkowe nabyte (przede wszystkim wady zastawki mitralnej); • choroba niedokrwienna serca; • kardiomiopatie (zwłaszcza rozstrzeniowa i przerostowa); • wady wrodzone serca (głównie z przeciekiem międzyprzedsionkowym); • zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia; • przebyte operacje serca; • dysfunkcja węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia); • zespół preekscytacji; • choroby układowe z zajęciem serca - sarkoidoza, amyloidoz, hemochromatoza; • nowotwory serca - pierwotne i przerzutowe. AF występuje bardzo często u chorych z niewydolnością serca, niezależnie od jej przyczyny.
Pozasercowe	• nadczynność tarczycy (najczęściej); • niedoczynność tarczycy; • ostre zakażenie; • znieczulenie ogólne; • choroby płuc; • guz chromochłonny; • otyłość; • cukrzyca; • zespół metaboliczny; • przewlekła choroba nerek; • uprawianie sportu (dyscypliny wytrzymałościowe); • różne substancje (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki [np. B2-mimetyki]).

Migotanie przedsionków można podzielić na [MP 2023]:

- napadowe (zazwyczaj ustępuje samoistnie ≤ 48 godzinach);
- przetrwałe (> 7 dni lub konieczna kardiowersja);
- przetrwałe długotrwałe (> 1 rok);
- utrwalone (zaakceptowane).

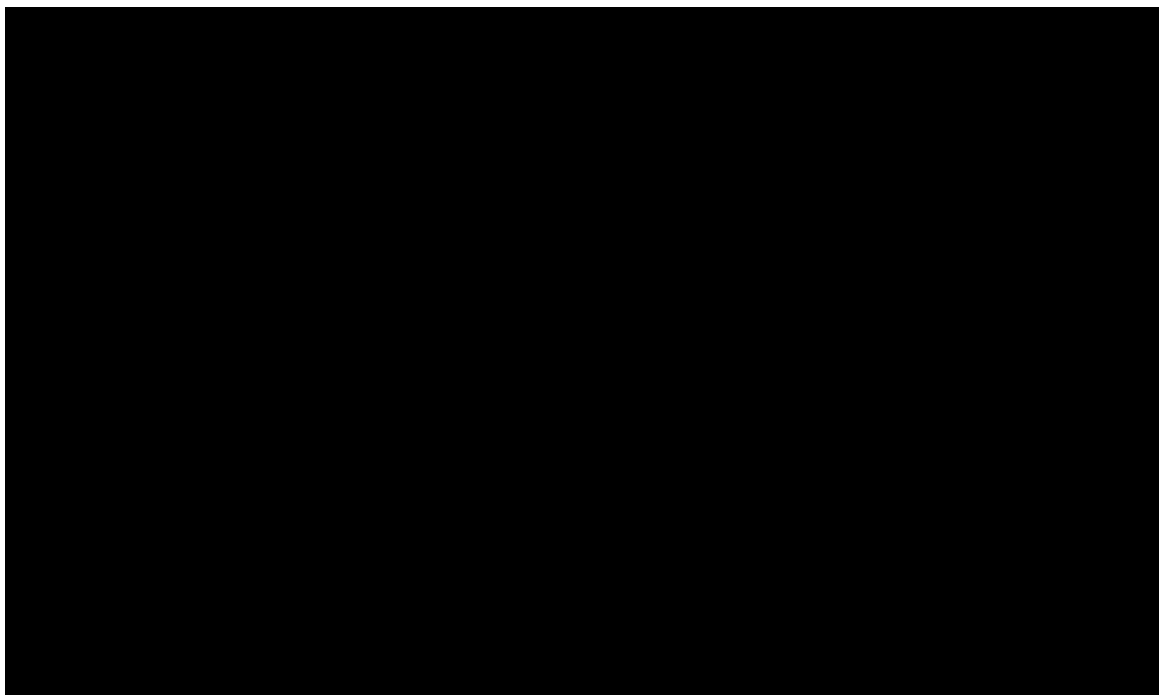
Napadowe AF w ~50% przypadków występuje u osób bez choroby strukturalnej serca; najczęściej jest arytmia typu ogniskowego, inicjowaną przez pobudzenia powstające w żyłach płucnych, rzadziej w żyłę główną górną, żyłę Marshalla lub zatocze wieńcowe. W przetrwałym i utrwalonym AF chorobę organiczną stwierdza się u $>90\%$ chorych [MP 2023].

2.3 Rozpoznawanie

W zakresie badań przesiewowych w kierunku migotania przedsionków stosuje się [PTK 2024]:

- Badanie palpacyjne tętna;
- Wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji do identyfikacji pacjentów zagrożonych;
- Urządzenia oparte na EKG:
 - Konwencjonalne urządzenia EKG;
 - ✓ Klasyczne 12-odprowadzeniowe EKG;
 - ✓ Monitorowanie Holtera (od 24 godzin do tygodnia lub dłużej);
 - ✓ Mobilna telemetria kardiologiczna (podczas hospitalizacji);
 - ✓ Urządzenia przenośne;
 - ✓ Noszone plastry (do 14 dni);
 - ✓ Biotekstyli (do 30 dni);
 - ✓ Inteligentne urządzenia (30 s);
 - Implantowalne rejestratory EKG (3-5 lat)
- Urządzenia nieoparte na EKG:
 - Fotopletyzmiografia i algorytmy automatyczne: kontaktowe (na czubku palca, inteligentne urządzenie, opaska) i bezkontaktowe (wideo);
 - Oscylometria (ciśnieniomierze, które algorytmicznie określają miarowość rytmu serca);
 - Mechanokardiografia (akcelerometry i żyroskopy do wykrywania aktywności mechanicznej serca);
 - Bezkontaktowa wideopletyzmiografia (poprzez wideo (monitorowanie));
 - Inteligentne głośniki (poprzez identyfikację nieprawidłowych wzorców tętna).

Rys. 1. Strategie badań przesiewowych w kierunku AF [PTK 2024].



Wszystkim pacjentom z AF należy zaoferować kompleksową ocenę diagnostyczną i dokładny wywiad w celu zidentyfikowania czynników ryzyka i/lub chorób współistniejących wymagających aktywnego leczenia. Tab. 2 przedstawia niezbędne badania diagnostyczne u pacjenta z AF.

Tab. 2. Diagnostyka pacjentów z migotaniem przedsionków.

Wszyscy pacjenci	Wybrani pacjenci
Wywiad medyczny w celu ustalenia typu AF, istotnej historii rodzinnej i chorób współistniejących oraz w celu oceny czynników ryzyka zakrzepicy i krwawienia	Ambulatoryjne monitorowanie EKG w celu oceny obciążenia AF i kontroli częstości rytmu komór. Wysiłkowe EKG w celu oceny kontroli częstości rytmu serca lub skutków leków antyarytmicznych klasy IC
12-odprowadzeniowe EKG	Dodatkowe badania krwi w celu wykrycia choroby sercowo-naczyniowej i poprawy oceny ryzyka udaru mózgu/krwawienia (np. NT-proBNP, troponina)
Ocena objawów i ograniczenia codziennej aktywności	Echokardiografia przezprzetykowa w celu oceny skrzeplin w lewym przedsionku i choroby zastawkowej
Zebranie ogólnych lub specyficznych dla AF miar wyników zgłaszanych przez pacjenta	TK naczyń wieńcowych, angiografia lub obrazowanie niedokrwienia w przypadku podejrzenia choroby wieńcowej
Badania krwi (pełna morfologia krwi, czynność nerek, elektrolity w surowicy, czynność wątroby, glukoza/HbA1c i funkcja tarczycy)	RM serca w celu oceny kardiomiopatii przedsionkowych i komorowych oraz planowania procedur interwencyjnych
Echokardiografia przezklatkowa, która będzie stanowić podstawę decyzji dotyczących postępowania w ramach AF-CARE	Obrazowanie mózgu i ocena funkcji poznawczych w celu wykrycia ryzyka chorób naczyniowych mózgu i demencji

Skala CHA₂DS₂-VA jest używana w celu oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tab. 3. Skala CHA₂DS₂-VA do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową [PTK 2024].

Czynnik ryzyka	Punkty
Przewlekła niewydolność serca	1
Nadciśnienie	1
Wiek ≥75 lat	2
Cukrzyca	1
Uprzedni udar mózgu, TIA lub tętniczy epizod zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa	1
Wiek 65-74 lat	1
Wyniki: Niskie ryzyko: 0 pkt Leczenie należy rozważyć: 1 pkt Leczenie jest zalecane: ≥2 pkt	

TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny [MP 2023]

Do objawów podmiotowych, które występują w przebiegu migotania przedsionków zalicza się:

- kołatanie serca;
- napadowe poty;
- osłabienie i upośledzenie tolerancji wysiłku;
- omdlenia lub zawroty głowy.

W utrwalonym AF chory często nie odczuwa jego objawów. Klasyfikację nasilenia objawów podmiotowych ocenia się za pomocą skali EHRA (*European Heart Rhythm Association*) - patrz Tab. 4.

Tab. 4. Klasyfikacja nasilenia objawów (skala EHRA) [MP 2023].

Klasa	Opis
1	bez objawów podmiotowych
2a	objawy łagodne - nie zakłócają normalnej codziennej aktywności
2b	objawy umiarkowane - dokuczliwe dla chorego, ale nie zakłócają normalnej codziennej aktywności

Klasa	Opis
3	objawy ciężkie - normalna codzienna aktywność jest ograniczona
4	objawy uniemożliwiające funkcjonowanie - normalna codzienna aktywność w ogóle nie jest możliwa

Do objawów przedmiotowych zalicza się:

- niemiarną czynność serca (niemiarowość zupełna);
- niemiarowe tętno;
- ubytek tętna.

U chorych z ogniskowym AF mogą występować liczne pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (częstoskurcz przedsionkowy, trzepotanie przedsionków) [MP 2023].

Pierwszy wykryty epizod AF może być jedynym w życiu napadem albo kolejnym nawrotem napadowego AF lub nawet długo trwającym przetrwałym AF. Ważny jest dokładny wywiad i analiza dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta. Napadowe AF ma charakter samoograniczający i ustępuje najczęściej w ciągu 24 h. Przetrwałe AF nie ustępuje samoistnie i trwa >7 dni; może być zarówno pierwszą manifestacją kliniczną arytmii, jak i konsekwencją nawracających epizodów napadowego AF. Przetrwałe długo trwające AF rozpoznaje się, gdy AF utrzymuje się >1 rok i została podjęta decyzja o przywróceniu rytmu zatokowego [MP 2023].

Powikłania

Najpoważniejszymi powikłaniami AF są powikłania zakrzepowo-zatorowe, szczególnie udar niedokrwienno mózgu. AF przyczynia się do pięciokrotnego wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia udaru mózgu i 20% udarów mózgu jest wynikiem AF. Udary w przebiegu arytmii wiążą się z większą śmiertelnością i niepełnosprawnością niż epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z rytmem zatokowym [Niewada 2006, Stec 2016]. Większość pacjentów z AF ma choroby współistniejące, głównie nadciśnienie, cukrzycę i niewydolność serca. Obecność chorób współistniejących jak również wiek i płeć wpływają na ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego [Go 2001, Stec 2016].

W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z Polski z AF (962 pacjentów z AF hospitalizowanych w wysokospecjalistycznym ośrodku referencyjnym w latach 2007-2009), większość badanych pacjentów była obciążona wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, na co wskazywała punktacja CHA₂DS₂ – 869 pacjentów (90,3%) i wynik CHA₂DS₂-VASc – 882 pacjentów (91,7%) [Stec 2016]. Podobne wyniki uzyskano również z rejestru POL-AF (rejestr, w którym uwzględniono 3 956 pacjentów z AF hospitalizowanych w 10 ośrodkach z Polski, pacjenci hospitalizowani w 2019 roku), tj. wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych stwierdzono u 91,4%, umiarkowane u 6,3% i niskie u 2,3% [Szpotowicz 2021].

Rokowanie

Migotanie przedsionków zwiększa śmiertelność (2-krotnie), zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych [Lip 2007, Kirchhof 2007] oraz ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienno mózgu (5-krotnie) [Lane 2008]. Jest przyczyną 1/3 wszystkich hospitalizacji związanych z zaburzeniami rytmu serca, pogarsza jakość życia i powoduje zaburzenia poznawcze [Lip 2007, Rich 2009]. Pogarsza funkcję lewej komory serca, przyczyniając się do rozwoju

niewydolności serca. Migotanie przedsionków i niewydolność serca mogą współistnieć na zasadzie błędnego koła, zwiększając ryzyko zgonu [Nieuwlaet 2009]. Migotanie przedsionków z dużą częstością akcji komór u osoby bez organicznej choroby serca może być przyczyną kardiomiopatii tachyarytmicznej.

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

AF jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i częstość hospitalizacji z jego powodu jest znacznie większa niż z powodu innych zaburzeń rytmu.

Częstość występowania AF zwiększa się wraz z wiekiem i jest większa u mężczyzn. W badaniu NOMED-AF (2019), w którym oceniano występowanie AF w Polsce u wybranych losowo <3000 osób w wieku ≥ 65 lat, monitorując rytm serca przez 1 miesiąc przy użyciu kamizelki skonstruowanej specjalnie w tym celu, stwierdzono AF u 22,6% badanych (wśród osób starszych 25-30%), w 40% przypadków arytmia bezobjawowa. Ostatecznie oszacowano, że w Polsce tylko w populacji w wieku ≥ 65 lat AF występuje aż u 1,25 mln osób [Szczeklik 2023].

W 20-30% przypadków jest to AF napadowe, 20-30% przetrwałe, a w 40-50% - utrwalone. AF często przebiega bezobjawowo i w wielu przypadkach rozpoznaje się je dopiero po wystąpieniu powikłań tej arytmii, takich jak udar mózgu lub niewydolność serca [Szczeklik 2023].

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane GBD za 2019 rok [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2019]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na migotanie i trzepotanie przedsionków wyniosła 49 678 (129/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 754 529 (1 963/100 000) i odnotowano 4 090 (11/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 5).

Co więcej, migotanie i trzepotanie przedsionków wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. W oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane GBD za 2019 rok [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2019], obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 106 704. Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 58 600, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 48 104 (Tab. 5).

Tab. 5. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia (dane GBD 2019 r.)						
zapadalność	24 246	25 432	49 678	122,3	136,7	129,3
chorobowość	378 851	375 678	754 529	1910,9	2018,8	1963,2
zgon	2 650	1 439	4 090	13,4	7,7	10,6
Obciążenie chorobą (dane GBD 2019 r.)						
DALY	58 167,32	48 537,18	106 704,49	293,4	260,8	277,6
YLD	29 337,95	29 262,33	58 600,28	148,0	157,3	152,5
YLL	28 829,36	19 274,85	48 104,21	145,4	103,6	125,2

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M

DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niepełnością; YLD (ang. *years lived with disability*) - lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. *years of life lost*) - utracone lata życia; os. - osób; K - kobiety; M - mężczyźni; GUS - Główny Urząd Statystyczny; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; GBD - *Global Burden of Disease*.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zintegrowane postępowanie w AF obejmuje 4 podstawowe elementy [PTK 2024]:

1. Leczenie chorób współistniejących i czynników ryzyka.
2. Uniknięcie udaru mózgu i powikłań zatorowo-zakrzepowych.
3. Zmniejszanie objawów poprzez kontrolę częstości i rytmu serca.
4. Ewaluacja i dynamiczna ponowna ocena.

Zaleca się prowadzenie edukacji skierowanej do pacjentów, członków rodziny, opiekunów i pracowników ochrony zdrowia w celu optymalizacji wspólnego podejmowania decyzji, ułatwiając otwartą dyskusję na temat korzyści i ryzyka związanego z każdą opcją terapeutyczną [PTK 2024].

Zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym

Profilaktyka farmakologiczna

Do oceny ryzyka udaru mózgu zaleca się podejście uwzględniające czynniki ryzyka, z wykorzystaniem klinicznej skali ryzyka udaru mózgu CHA₂DS₂-VA (patrz Tab. 3).

Doustne leki przeciwkrzepliwe są zalecane dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów, z wyjątkiem tych o niskim ryzyku wystąpienia udaru mózgu lub powikłań zakrzepowo-zatorowych (CHA₂DS₂-VA = 1 należy rozważyć leczenie przeciwkrzepliwe; CHA₂DS₂-VA ≥ 2 zalecane leczenie przeciwkrzepliwe).

U pacjentów z migotaniem przedsionków zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej [PTK 2024].

Zasady dawkowania NOAC [PTK 2024]:

1. dabigatran 150 mg 2 × dz. (110 mg 2 × dz., jeśli wiek ≥ 80 lat, jednoczesne stosowanie werapamilu);
2. rywaroksaban 20 mg 1 × dz. (15 mg 1 × dz., jeśli klirens kreatyniny [CrCl] 15-49 ml/min);
3. apiksaban 5 mg 2 × dz. (2,5 mg 2 × dz., jeśli spełnione ≥ 2 z 3 kryteriów: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl [133 μmol/l]);
4. edoksaban 60 mg 1 × dz. (15-30 mg 1 × dz., jeśli spełnione którekolwiek z kryteriów: CrCl 15-50 ml/min, masa ciała ≤ 60 kg, jednoczesne stosowanie cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny lub ketokonazolu).

Do formalnej oceny ryzyka krwawienia opartej na skali oceny ryzyka, należy rozważyć stosowanie skali HAS-BLED, aby wpływać na modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia oraz zidentyfikować pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (≥ 3 pkt w skali HAS-BLED) dla wczesnej i częstszej oceny klinicznej oraz obserwacji [PTK 2024].

Tab. 6. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków [PTK 2024].

Czynnik	Punkty
Nadciśnienie tętnicze ^b	1
Nieprawidłowa czynność nerek ^c lub wątroby ^d	1 lub 2
Udar mózgu ^e	1
Krwawienie ^f	1
Niestabilne wartości INR ^g	1
Podeszły wiek, tzn. >65 lat lub znaczna kruchość	1
Leki ^h lub alkohol ⁱ	1 lub 2
interpretacja: ≥ 3 pkt = duże ryzyko	

a Poważnego, tzn. wewnątrzczaszkowego lub wymagającego hospitalizacji, przebiegającego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >2 g/dl lub wymagającego przetoczenia krwi.

b Ciśnienie tętnicze skurczowe >160 mm Hg.

c Przewlekła dializoterapia, stan po przeszczepieniu nerki lub stężenie kreatyniny w surowicy >200 $\mu\text{mol/L}$.

d Przewlekła choroba wątroby (np. marskość) lub cechy biochemiczne istotnego uszkodzenia wątroby (np. bilirubina $>2 \times$ górna granica normy + ALT / AST / fosfataza zasadowa $>3 \times$ górna granica normy).

e Przebyty niedokrwienny lub krwotoczny udar mózgu (przy krwotocznym dodatkowo 1 pkt za krwawienie).

f Poważne krwawienie w wywiadzie i/lub predyspozycja do krwawień (np. skaza krwotoczna, niedokrwistość itd.).

g Odnosi się tylko do chorych otrzymujących antagonistę witaminy K - wahające się duże wartości lub często poza przedziałem terapeutycznym (np. TTR $<60\%$).

h Jednoczesne przyjmowanie leków przeciwplatektykowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

i Nadmierne spożycie (>14 j./tydz.).

TTR - odsetek czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym.

Pacjenci z AF wymagają okresowej ponownej oceny terapii w oparciu o ten zmieniający się status ryzyka, jeśli chcemy poprawić ogólną jakość opieki. Terminowe zwrócenie uwagi na modyfikowalne czynniki i podstawowe choroby współistniejące ma potencjał spowolnienia lub odwrócenia progresji AF, poprawy jakości życia i zapobiegania niepożądanym powikłaniom, takim jak HF, zakrzepica i poważne krwawienie [PTK 2024].

Regularna ponowna ocena powinna odbyć się po 6 miesiącach od wystąpieniu objawów, a następnie co najmniej raz w roku lub w zależności od potrzeb klinicznych [PTK 2024].

W przypadku pacjentów z AF, którzy przyjmują VKA w celu zapobiegania udarom mózgu, zaleca się, aby docelowy INR wynosił 2,0-3,0, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność terapii [PTK 2024].

Zaleca się przejście na DOAC u kwalifikujących się pacjentów, u których nie udało się utrzymać odpowiedniego czasu w zakresie terapeutycznym podczas stosowania VKA (TTR $<70\%$) w celu zapobiegania zatorom i krwotokom wewnątrzczaszkowym [PTK 2024].

Nie zaleca się samego leczenia przeciwplatekowego (ASA w monoterapii lub w skojarzeniu z kłopidogrelem) w celu zapobiegania udarom mózgu w AF [PTK 2024].

Nie zaleca się stosowania typu AF (napadowego, przetrwałego lub utrwalonego) w celu określenia konieczności doustnego leczenia przeciwkrzepliowego [PTK 2024].

Profilaktyka za pomocą metod inwazyjnych [PTK 2024]

Zaleca się chirurgiczne zamknięcie uszka lewego przedsionka jako uzupełnienie doustnego leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF poddawanych operacji kardiochirurgicznej w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu i zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.10.2025 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) z 2024 roku;
- *European Society of Cardiology* (ESC) z 2024 roku;
- *American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Chest Physicians/Heart Rhythm Society* (ACC/AHA/ACCP/HRS) z 2023 roku;
- *National Institute for Care Excellence* (NICE) z roku 2021;
- *Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society* (CCS/CHRS) z roku 2020.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Technologia wnioskowana zaznaczona jest kolorem zielonym.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2024 (Polska)	Wytyczne ESC, które zostały przyjęte i opublikowane w polskim tłumaczeniu przez PTK.
ESC 2024 (Europa)	Zalecenia dotyczące doustnego leczenia przeciwkrzepliowego w migotaniu przedsionków • Zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej; <i>Klasa I poziom A</i>; • W przypadku pacjentów z AF, którzy przyjmują VKA w celu zapobiegania udarom mózgu, zaleca się, aby docelowy INR wynosił 2,0-3,0, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność terapii; <i>Klasa I poziom B</i>; • Zaleca się przejście na DOAC u kwalifikujących się pacjentów, u których nie udało się utrzymać odpowiedniego czasu w zakresie terapeutycznym podczas stosowania VKA (TTR <70%) w celu zapobiegania zatorom i krwotokom wewnątrzczaszkowym; <i>Klasa I poziom B</i>; • Nie zaleca się stosowania zmniejszonej dawki terapii DOAC, chyba że pacjenci spełniają kryteria specyficzne dla danego DOAC, aby zapobiec przyjmowaniu za małych dawek leków i możliwym do uniknięcia zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym; <i>Klasa III poziom B</i>; • Nie zaleca się dołączania leczenia przeciwplatekowego do doustnego leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu lub zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym; <i>Klasa III poziom B</i>; * do DOAC zaliczają się:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban. Klasa zaleceń <i>I - Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; zaleca się /jest wskazane.</i> <i>II - Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.</i> <i>IIa - Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; należy rozważyć.</i> <i>IIb - Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; można rozważyć.</i> <i>III - Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe; nie zaleca się.</i> Poziom wiarygodności danych naukowych <i>A - Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz.</i> <i>B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</i> <i>C - Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
ACC/AHA/ACCP/HRS 2023	Terapia przeciwzakrzepowa • U pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepicy $\geq 2\%$ rocznie (np. wynik w skali CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet) zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu zapobiegania udarom mózgu i ogólnoustrojowym zakrzepom; Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A. • U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których w wywiadzie nie stwierdzono umiarkowanego lub ciężkiego reumatycznego zwężenia zastawki mitralnej ani mechanicznej zastawki serca i którzy kwalifikują się do leczenia przeciwzakrzepowego, zaleca się stosowanie DOAC zamiast warfaryny w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, udaru mózgu, zatorowości systemowej i krwotoku wewnątrzczaszkowego. Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A. • W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepicy wynoszącym $\geq 1\%$, ale $< 2\%$ rocznie (co odpowiada wynikowi 1 w skali CHA₂DS₂-VASC u mężczyzn i 2 u kobiet) uzasadnione jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu zapobiegania udarom mózgu i zakrzepicy systemowej. Klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych A. • U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy są kandydatami do leczenia przeciwzakrzepowego i nie mają wskazań do leczenia przeciwplatekowego, nie zaleca się stosowania aspiryny w monoterapii lub w skojarzeniu z kłopotogrelem jako alternatywy dla leczenia przeciwzakrzepowego w celu zmniejszenia ryzyka udaru. Klasa zaleceń III szkody, poziom wiarygodności danych B-R. • U pacjentów z migotaniem przedsionków bez czynników ryzyka udaru mózgu monoterapia aspiryną w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym nie przynosi korzyści. Klasa zaleceń III brak korzyści, poziom wiarygodności danych B-NR. • W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących leki DOAC zaleca się optymalne zarządzanie interakcjami leków w przypadku jednoczesnego stosowania terapii z lekami wchodzącymi w interakcje, zwłaszcza inhibitorami lub induktorami CYP3A4 i/lub glikoproteiny P. Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych C-LD. • U pacjentów z migotaniem przedsionków otrzymujących warfarynę (nie obejmuje pacjentów z zastawkami mechanicznymi) zaleca się, aby docelowy wskaźnik INR wynosił od 2 do 3, a także optymalne zarządzanie interakcjami lekowymi, spójność w przyjmowaniu witaminy K w diecie oraz rutynowe monitorowanie wskaźnika INR w celu skrócenia czasu utrzymywania się wartości terapeutycznych i zminimalizowania ryzyka wystąpienia możliwych do uniknięcia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub poważnych krwawień. Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B-R. • W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków należy unikać dawek DOAC niepotwierdzonych badaniami, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia możliwych do uniknięcia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub poważnych krwawień oraz poprawić przeżywalność. Klasa zaleceń III szkody, poziom wiarygodności danych B-NR. * do DOAC zaliczają się: - apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban. Klasa zaleceń I (silna, korzyść >>>ryzyko) - sugerowane zwroty do pisania rekomendacji: • jest zalecane; • jest wskazany/przydatny/skuteczny/korzystny; • powinien być wykonywany/podawany/inny; • zwroty dotyczące efektywności porównawczej [†]:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o leczenie/strategia A jest zalecane/wskazane przed leczeniem B; - o leczenie A powinno być wybrane zamiast leczenia B. Ila (średnia, korzyść>>ryzyko) - sugerowane zwroty do pisanie rekomendacji: • jest rozsądny; • może być użyteczny/skuteczny/korzystny; • zwroty dotyczące efektywności porównawczej †: - o leczenie/strategia A jest prawdopodobnie zalecana/wskazana przed leczeniem B; - o rozsądny jest wybór leczenia A zamiast leczenia B. Ilb (słaba, korzyść>ryzyko) - sugerowane zwroty do pisanie rekomendacji: • może/może być uzasadnione; • może/może być brany pod uwagę; • przydatność/skuteczność jest nieznana/niejasna/niepewna lub nie została dobrze ustalona. III (brak korzyści, słaba, korzyść=ryzyko) - sugerowane zwroty do pisanie rekomendacji: • nie jest zalecane; • nie jest wskazany/przydatny/skuteczny/korzystny; • nie powinno być wykonywane/podawane/inne. III (szkody, silne, ryzyko>korzyść) - sugerowane zwroty do pisanie rekomendacji: • potencjalnie szkodliwy; • powoduje szkodę; • związane z nadmierną zachorowalnością/śmiertelnością; • nie powinno być wykonywane/podawane/inne. Poziomy dowodów A - Dowody wysokiej jakości ‡ z więcej niż 1 RCT; metaanalizy wysokiej jakości badań RCT; jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych wysokiej jakości badaniami rejestrowymi. B-R (randomizowane) - Dowody umiarkowanej jakości ‡ z 1 lub więcej badań RCT; metaanalizy badań RCT o umiarkowanej jakości. B-NR (nierandomizowane) - Dowody umiarkowanej jakości ‡ z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych; metaanalizy takich badań. C-LD (ograniczone dane) - Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami dotyczącymi projektu lub wykonania; metaanalizy takich badań; badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach; C-EO (opinia eksperta) - Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym. COR i LOE są określane niezależnie (dowolny COR może być połączony z dowolnym LOE). Zalecenie z LOE C nie oznacza, że zalecenie jest słabe. Wiele ważnych kwestii klinicznych poruszanych w wytycznych nie nadaje się do badań klinicznych. Chociaż badania RCT są niedostępne, może istnieć bardzo wyraźny konsensus kliniczny, że dany test lub terapia jest przydatna lub skuteczna. † W przypadku zaleceń dotyczących efektywności porównawczej (COR I i 2a; tylko LOE A i B) badania, które wspierają stosowanie czasowników porównawczych, powinny obejmować bezpośrednie porównania ocenianych terapii lub strategii. ‡ Metoda oceny jakości ewoluuje, w tym stosowanie znormalizowanych, szeroko stosowanych i najlepiej zwalidowanych narzędzi oceny dowodów; a w przypadku przeglądów systematycznych włączenie Komitetu ds. oceny dowodów. COR - klasa zaleceń; EO - opinia eksperta; LD - ograniczone dane; LOE - poziom dowodów; NR - nierandomizowane; R - randomizowane - RCT - randomizowane badanie kontrolowane.
NICE 2021	Apiksaban jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości układowej w ramach jego zarejestrowanego wskazania, to znaczy u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków i jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, takich jak: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek 75 lat lub więcej, cukrzyca, przebyty udar lub przejściowy atak niedokrwienny. Zdecyduj, czy rozpocząć leczenie apiksabanem po świadomej dyskusji z osobą o ryzyku i korzyściach w porównaniu z warfaryną, rywaraksobanem, eteksylanem dabigatranu i edoksabanem. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z przejścia na apiksaben, biorąc pod uwagę poziom kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Ryzyko udaru • Użyj skali ryzyka udaru CHA₂DS₂-VASc w celu oceny ryzyka udaru u osób z którymkolwiek z poniższych: - o objawowe lub bezobjawowe napadowe, przetrwałe lub stałe migotanie przedsionków; - o trzepotanie przedsionków; - o utrzymujące się ryzyko nawrotu arytmii po kardiowersji z powrotem do rytmu zatokowego lub ablacji cewnikowej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Podczas omawiania korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym należy kierować się profilami ryzyka klinicznego i osobistymi preferencjami. Omów z pacjentem, że dla większości osób korzyści z antykoagulacji przewyższają ryzyko krwawienia w przypadku osób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego nie zawsze przewyższają ryzyko krwawienia i ważne jest uważne monitorowanie ryzyka krwawienia. - Przy podejmowaniu decyzji o wyborze opcji leczenia przeciwzakrzepowego: Omówić z pacjentem ryzyko i korzyści związane z różnymi lekami i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych NICE dotyczących wspólnego podejmowania decyzji. - Postępuj zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zaangażowania pacjenta w podejmowanie decyzji zawartymi w wytycznych NICE. - Należy wziąć pod uwagę wszelkie przeciwwskazania dla każdego leku i postępować zgodnie z wytycznymi zawartymi w <i>British National Formulary</i> oraz poradami MHRA dotyczącymi doustnych antykoagulantów o bezpośrednim działaniu, w szczególności w zakresie zaleceń dotyczących dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek. - Zaproponuj antykoagulację doustnym antykoagulantem o bezpośrednim działaniu osobom z migotaniem przedsionków i wynikiem CHA₂DS₂-VASc równym 2 lub wyższym, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia. Apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban są zalecane jako opcje, gdy są stosowane zgodnie z kryteriami określonymi w odpowiednich wytycznych NICE dotyczących oceny technologii. - Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe doustnym antykoagulantem o bezpośrednim działaniu u mężczyzn z migotaniem przedsionków i wynikiem CHA₂DS₂-VASc równym 1, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia. Apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban są zalecane jako opcje, gdy są stosowane zgodnie z kryteriami określonymi w odpowiednich wytycznych NICE dotyczących oceny technologii. - Jeśli doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu są przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie dla osób z migotaniem przedsionków, należy zaproponować antagonistę witaminy K. - W przypadku osób dorosłych z migotaniem przedsionków, które już przyjmują antagonistę witaminy K i są stabilne, należy kontynuować ich obecne leczenie i omówić możliwość zmiany leczenia podczas następnej rutynowej wizyty, biorąc pod uwagę czas przebywania danej osoby w zakresie terapeutycznym. - Nie oferować leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce udaru mózgu osobom w wieku poniżej 65 lat z migotaniem przedsionków i bez czynników ryzyka innych niż płeć (tj. bardzo niskie ryzyko udaru mózgu odpowiadające punktacji CHA₂DS₂-VASc równej 0 dla mężczyzn lub 1 dla kobiet). - Nie należy wstrzymywać leczenia przeciwzakrzepowego wyłącznie ze względu na wiek osoby lub ryzyko upadków. Ocena kontroli przeciwzakrzepowej za pomocą antagonistów witaminy K - Podczas każdej wizyty należy obliczyć czas w zakresie terapeutycznym (TTR) danej osoby. Podczas obliczania TTR: - stosować zatwierdzoną metodę pomiaru, taką jak metoda Rosendaal w przypadku dawkowania wspomagane komputerowo lub odsetek testów w zakresie w przypadku dawkowania ręcznego, - wykluczyć pomiary wykonane w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia, - obliczyć TTR w okresie podtrzymującym trwającym co najmniej 6 miesięcy. - Ponowna ocena leczenia przeciwzakrzepowego u osoby, u której leczenie przeciwzakrzepowe jest źle kontrolowane na podstawie któregośkolwiek z poniższych objawów: 2 wartości INR wyższe niż 5 lub 1 wartość INR wyższa niż 8 w ciągu ostatnich 6 miesięcy, 2 wartości INR poniżej 1,5 w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - TTR poniżej 65%. - Podczas ponownej oceny leczenia przeciwzakrzepowego należy wziąć pod uwagę i w miarę możliwości uwzględnić następujące czynniki, które mogą przyczyniać się do słabej kontroli leczenia przeciwzakrzepowego: funkcje poznawcze, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, choroba, interakcje z innymi lekami oraz czynniki związane ze stylem życia, w tym dieta i spożycie alkoholu. - Jeśli nie można poprawić słabej kontroli przeciwzakrzepowej, należy ocenić ryzyko i korzyści związane z alternatywnymi strategiami zapobiegania udarowi i omówić je z daną osobą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CCS/CHRS 2020	- Zalecamy, aby wszyscy pacjenci z migotaniem przedsionków byli poddawani corocznej ocenie ryzyka udaru mózgu/zatorowości systemowej, niezależnie od obrazu klinicznego migotania przedsionków (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). - Zalecamy stosowanie "Algorytmu CCS" (CHADS₂) w celu wyboru odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarowi/zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). <i>Wskazówka.</i> NVAF definiuje się jako migotanie przedsionków przy braku mechanicznych zastawek serca lub umiarkowanego do ciężkiego zwężenia zastawki mitralnej. - Zalecamy, aby OAC były przepisywane większości pacjentów z migotaniem przedsionków w wieku 65 lat lub starszych lub z wynikiem w skali CHADS₂ równym 1 (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). <i>Wartości i preferencje.</i> Zalecenie to kładzie relatywnie większą wagę do bezwzględnego zmniejszenia ryzyka udaru za pomocą OAC w porównaniu z lekami przeciwkrwotocznymi u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub z wynikiem 1 w skali CHADS₂, a mniejszą wagę do potencjalnie zwiększonego ryzyka poważnego krwotoku w przypadku OAC w porównaniu z lekami przeciwkrwotocznymi. - Sugerujemy, aby nie przepisywać leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarom u większości pacjentów z NVAF w wieku poniżej 65 lat bez czynników ryzyka CHADS₂ (stabe zalecenie; umiarkowana jakość dowodów). <i>Wartości i preferencje.</i> W przypadku pacjentów z NVAF, którzy są w wieku poniżej 65 lat bez czynników ryzyka CHADS₂ obecne dowody nie wspierają monoterapii przeciwkrwotocznej w profilaktyce udaru mózgu. W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być ukierunkowane na podstawową chorobę tętnic, zgodnie z wytycznymi CCS/Canadian Association of Interventional Cardiology (CAIC). - Zalecamy, aby długoterminowa obserwacja pacjentów otrzymujących OAC obejmowała regularną ocenę ryzyka krwawienia, potencjalnych interakcji lek-lek, jak również i wytrwałość w stosowaniu farmakoterapii (silne zalecenie; umiarkowana jakość dowodów). <i>Wskazówka.</i> Należy rozważyć zastosowanie znormalizowanej obserwacji i monitorowania w celu ułatwienia systematycznego przeglądu skuteczności i częstości występowania krwawień u pacjentów otrzymujących OAC, szczególnie w przypadku pacjentów otrzymujących DOAC, którzy nie są poddawani regularnemu monitorowaniu laboratoryjnemu. - Zalecamy, aby większość pacjentów otrzymywała DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban lub rywaroksaban) zamiast warfaryny, gdy terapia OAC jest wskazana u pacjentów z NVAF (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). <i>Wartości i preferencje.</i> Zalecenie to przypisuje stosunkowo wysoką wartość wynikom kilku dużych badań RCT wykazujących, że DOAC są albo nie gorsze, albo lepsze od warfaryny w zapobieganiu udarowi związanemu z AF; że nie powodują więcej lub mniej poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną; że są związane z mniejszą liczbą ICH w porównaniu z warfaryną; oraz na większą łatwość stosowania DOAC w porównaniu z warfaryną w dostosowanej dawce. <i>Wskazówka.</i> Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy zbadać wyjściową czynność nerek i morfologię krwi, a następnie wykonywać badania w regularnych odstępach czasu. <i>Wskazówka.</i> Przepisana dawka DOAC powinna być zgodna z dawkami stosowanymi w badaniach RCT i zatwierdzonymi przez Health Canada (patrz Tabela 7). Przyjmowanie większej niż zalecana dawki wiąże się ze zwiększoną liczbą krwawień i podwyższoną ogólną śmiertelnością. Przyjmowanie niższej niż zalecana dawki wiąże się ze zwiększoną częstością występowania udaru/zatorowości systemowej. <i>Wskazówka.</i> Należy rozważyć zmianę z warfaryny na DOAC, szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego INR. - Zalecamy stosowanie warfaryny u pacjentów z mechaniczną protezą zastawki oraz u pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). <i>Wartości i preferencje.</i> Zalecenie to przypisuje wysoką wartość dowodom z 1 RCT na gorsze działanie dabigatranu w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową. <i>Zalecenie to przypisuje stosunkowo dużą wagę do długiego doświadczenia i doniesień klinicznych odnośnie do stosowania warfaryny u pacjentów z reumatycznym zwężeniem zastawki dwudzielnej.</i> - Sugerujemy, aby nie stosować doustnych leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce udaru mózgu u większości pacjentów z NVAF w wieku poniżej 65 lat bez czynników ryzyka CHADS₂ i stabilną chorobą wieńcową lub tętniczą (stabe zalecenie; umiarkowana jakość dowodów). <i>Wartości i preferencje.</i> W przypadku pacjentów z NVAF, którzy mają poniżej 65 lat bez czynników ryzyka CHADS₂, obecne dowody nie wspierają monoterapii przeciwkrwotocznej w profilaktyce udaru mózgu. W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być ukierunkowane na podstawową chorobę tętnic, zgodnie z wytycznymi CCS/Canadian Association of Interventional Cardiology (CAIC).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Zalecamy stosowanie OAC u pacjentów z migotaniem przedsionków w wieku 65 lat lub starszych lub z wynikiem ≥ 1 w skali CHADS₂ i stabilną chorobą wieńcową lub chorobą naczyń tętniczych (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). Wartości i preferencje. Zalecenie to kładzie relatywnie większą wagę do bezwzględnego zmniejszenia ryzyka udaru za pomocą OAC w porównaniu z lekami przeciwkrwotkowymi u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub z wynikiem 1 w skali CHADS₂, a mniejszą wagę do potencjalnie zwiększonego ryzyka poważnego krwotoku w przypadku OAC w porównaniu z lekami przeciwkrwotkowymi. CCS w zakresie kwalifikatorów siły rekomendacji posługuje się pojęciem „silne” lub „stabe” zalecenie. Przy ustalaniu siły rekomendacji rozpatrywane są 4 czynniki: - Jakość dowodów: Im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że wskazanie uzyska silną rekomendację. - Różnica pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi: Im większa jest różnica tym większe prawdopodobieństwo uzyskania silnej rekomendacji. - Wartości i preferencje: Im większa jest zmienność lub niepewność wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo uzyskania słabej rekomendacji. - Koszt: Im wyższy koszt, tym mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania silnej rekomendacji. Jakość dowodów: Wysoka: Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły pewność co do oszacowania efektu. Umiarkowana: Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie. Niska: Dalsze badania będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oszacowania efektu i najprawdopodobniej zmienią oszacowanie. Bardzo niska: Wszelkie szacunki efektu są bardzo niepewne.

PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESC - European Society of Cardiology; ACC/AHA/ACCP/HRS - American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Chest Physicians/Heart Rhythm Society; ICH - krwotok wewnątrzczaszkowy (ang. *intracranial haemorrhage*); OAC - doustny antykoagulant (ang. *oral anticoagulant*); VKA - antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*); CHADS₂ - CHF w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, wiek > 75 lat, cukrzyca w wywiadzie, udar mózgu lub objawy TIA w przeszłości (ang. *CHF history, hypertension history, age > 75 y, diabetes mellitus history, stroke or TIA symptoms previously*); NVAf - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*); DOAC - bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. *direct oral anticoagulants*); CHADS₂-VASc - algorytm CCS dla terapii OAC w migotaniu przedsionków; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); TTR - czas w zakresie terapeutycznym (ang. *time in therapeutic range*); CHA₂DS₂-VASc - zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek > 75 lat, cukrzyca, udar mózgu, choroba naczyniowa, wiek 65-74 lata, kategoria płci (kobieta); NICE - Brytyjska agencja HTA (ang. *National Institute for health and Care Excellence*); MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*).

Podsumowując, zidentyfikowano 5 wytycznych dotyczących postępowania z pacjentami z migotaniem przedsionków. Wytyczne polskie stanowiły tłumaczenie wytycznych europejskich. We wszystkich zidentyfikowanych dokumentach w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do OAC, zalecano stosowanie DOAC (w tym apiksaban) zamiast VKA. Wyjątek stanowiła grupa pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej, w przypadku której należy stosować VKA.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazanie to:

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

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu apiksabanu (Embavi®) w leczeniu udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie do obrotu została wydana 11 marca 2025 r.

Produkt leczniczy Embavi® został dopuszczony do obrotu przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 11 marca 2025 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące apiksabanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę apiksabanu [ChPL Embavi].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Embavi 2,5 mg tabletki powlekane, GTIN: 05995327201269. Opakowanie 60 tabletek. Embavi 5 mg tabletki powlekane, GTIN: 05995327201337. Opakowanie 60 tabletek.
Kod ATC	B01AF02
Substancja czynna	Apiksaban
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i> , NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (TIA - ang. <i>transient ischaemic attack</i>); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).
Dawkowanie	2,5 mg lub 5 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce selektywnym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombin i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Źródło: ChPL Embavi

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11 marca 2025 r. EMA, URPL.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Dorośli</i> Zapobieganie epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (tylko produkt 2,5 mg). Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF, ang. non-valvular atrial fibrillation) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. transient ischaemic attack); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA). Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z ZP). <i>Dzieci i młodzież</i> Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

Źródło: ChPL Embavi

3.1.1.1 Zarejestrowane wskazania

Dorośli

- Zapobieganie epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (tylko produkt 2,5 mg).
- Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF, ang. non-valvular atrial fibrillation) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. transient ischaemic attack); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA).
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z ZP).

Dzieci i młodzież

- Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat.

3.1.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmiany leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na Embavi (i odwrotnie) można dokonać w porze następnej planowej dawki (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać tych produktów leczniczych jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA, ang. vitamin K antagonist) na Embavi

W przypadku zmiany leczenia na Embavi, u pacjentów leczonych antagonistą witaminy K, należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Embavi, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *international normalised ratio*) będzie wynosić <2 .

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Embavi na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu leczniczego Embavi na VKA podawanie produktu leczniczego Embavi należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Embavi i leku z grupy VKA, przed podaniem planowej dawki produktu Embavi należy oznaczyć INR. Podawanie produktu leczniczego Embavi razem z VKA należy kontynuować do czasu, aż INR osiągnie wartość ≥ 2 .

Osoby w podeszłym wieku

Niezastawkowe migotanie przedsionków - nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że pacjent spełnia kryteria wymagające zmniejszenia dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) mających ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Jeśli pacjent nie spełnia kryteriów zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała), nie ma potrzeby dostosowywania dawki.

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) obowiązują następujące zalecenia:

- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków pacjenci powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę apiksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/minutę i u pacjentów dializowanych. W związku z tym nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Apiksaban nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Embavi jest przeciwwskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia.

Produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego wymaga ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (ALAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), przekraczającą > 2 razy górną granicę normy, lub ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $\geq 1,5$ razy górną granicę normy byli wykluczani z badań klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Embavi w tej populacji pacjentów. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Embavi należy wykonać badania czynności wątroby. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

Niezastawkowe migotanie przedsionków - nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że pacjent spełnia kryteria wymagane do zmniejszenia dawki.

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAF)

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować przyjmowanie apiksabanu.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpocząć lub kontynuować stosowanie apiksabanu, u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy mogą wymagać kardiowersji.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przed wykonaniem kardiowersji, należy rozważyć badania obrazowe (np. echokardiografię przezprzełykową (TEE, ang. *transesophageal echocardiography*) lub tomografię komputerową (CT, ang. *computed tomography*)) w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

U pacjentów rozpoczynających leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać dawkę 5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji. Jeśli pacjent spełnia kryteria dla leczenia zmniejszoną dawką, dawkowanie należy zmniejszyć i podawać 2,5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek).

Jeśli wykonanie kardiowersji jest konieczne zanim pacjent otrzyma 5 dawek apiksabanu, należy wówczas podać dawkę nasycającą 10 mg, a następnie podawać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent spełnia kryteria dla leczenia zmniejszoną dawką, dawkowanie należy zmniejszyć, podając dawkę nasycającą 5 mg, a następnie dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji.

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji przed jej wykonaniem należy upewnić się, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Podejmując decyzję o rozpoczęciu i czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u osób poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *acute coronary syndrome*) i (lub) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*)

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w skojarzeniu z lekami przeciwplatekcyjnymi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i (lub) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej po uzyskaniu hemostazy.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ

i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Embavi u noworodków oraz dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej.

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne. Produkt leczniczy Embavi należy przyjmować popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Embavi można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy lub w soku jabłkowym lub zmieszać z musiem jabłkowym bezpośrednio przed podaniem. Tabletki produktu leczniczego Embavi można też rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 mL wody lub 5% wodnym roztworze glukozy i niezwłocznie podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Embavi zachowują stabilność w wodzie, 5% wodnym roztworze glukozy, soku jabłkowym lub musie jabłkowym do 4 godzin.

3.1.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor czynnika Xa.

Kod ATC: B01AF02.

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

3.1.1.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Istotne klinicznie czynne krwawienie;
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia;
- Zmiana lub stan chorobowy, które mogą stanowić istotny czynnik ryzyka wystąpienia dużego krwawienia. Mogą to być: występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych związanych z dużym ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia

kręgowego, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie 6 wewnątrzczaszkowe, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przetyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.

- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH, ang. *unfractionated heparin*), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran eteksylan itp.) z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia z jednej terapii przeciwzakrzepowej na inną, sytuacji stosowania UFH w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub sytuacji stosowania UFH w czasie zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanej z powodu migotania przedsionków.

3.1.1.5 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i ustalić źródło krwawienia. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżo mrożonego osocza, lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa.

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie dorosłym osobom zdrowym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywoływał istotnych klinicznie działań niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego po 2 i 6 godzinach od przyjęcia apiksabanu w dawce 20 mg zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu odpowiednio o 50% i 27%, natomiast nie miało wpływu na wartość C_{max}. Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszał się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny i 4,9 godziny po przyjęciu apiksabanu z późniejszym przyjęciem węgla aktywowanego po odpowiednio 2 i 6 godzinach. Podanie węgla aktywowanego może więc być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia podczas przedawkowania apiksabanu.

W przypadkach, gdy z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia konieczne jest zniesienie antykoagulacji, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa). Można również rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie farmakodynamicznego efektu apiksabanu, potwierdzone zmianami w teście generacji trombiny, było widoczne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskiwano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowego wlewu PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób,

które otrzymywały apiksaban. Obecnie nie ma też doświadczenia w stosowaniu rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę modyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa. W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku dużego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

3.1.1.6 Działania niepożądane

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu oceniano w 4 badaniach klinicznych III fazy z udziałem ponad 15 000 pacjentów: ponad 11 000 pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków i u ponad 4 000 pacjentów uczestniczących w badaniach leczenia ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, z całkowitym średnim czasem ekspozycji wynoszącym odpowiednio: 1,7 lat oraz 221 dni.

Częstymi działaniami niepożądanymi były: krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem podczas stosowania apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną i 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu oceniającym apiksaban w porównaniu z warfaryną częstość występowania dużych według ISTH krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego i odbytnicy) podczas leczenia apiksabanem wyniosła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych według ISTH krwawień wewnątrzgałkowych podczas stosowania apiksabanu wyniosła 0,18% w skali roku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tab. 10 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości zgodnie z następującą konwencją: 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) u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w przypadku niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf).

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane dla Wnioskowanej interwencji.

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość - często Małopłytkowość - niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja - niezbyt często Świąd - niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy - częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)
Zaburzenia układu nerwowego	Krwotok śródmózgowy† - niezbyt często
Zaburzenia oka	Krwawienie w obrębie oka (w tym spojówkowe) - często
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie, krwiał - często Hipotonia (w tym okołoperacyjna) - często Krwawienie wewnętrzne - niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa - często Krwotok - niezbyt często Krwawienie z układu oddechowego - rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności - często Krwawienie z przewodu pokarmowego - często Krwawienie z żyłaków odbytu - niezbyt często Krwawienie z jamy ustnej - niezbyt często Świeża krew w kale - niezbyt często Krwawienie z odbytnicy/dziąseł - często Krwawienie zaostrzeniowe - rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (AST, ALP, bilirubina) - niezbyt często ↑ GGT - często ↑ ALT - niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka - niezbyt często Łysienie - niezbyt często Rumień wielopostaciowy - bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Krwawienie do mięśni - rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwomocz - często Nefropatia związana z antykoagulantami - częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych - niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu podania - niezbyt często
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik badania na krew utajoną - niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wylew podskórny - często Krwawienie pooperacyjne (w tym krwawienie pooperacyjne, krwawienie z rany, krwawienie w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie w miejscu nacięcia tkanek (w tym krwawienie w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne - niezbyt często Krwawienie urazowe - niezbyt często

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków wewnątrzczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy, mózdzku, komór lub krwotok podtwardówkowy).

Stosowanie apiksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Charakter i nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych będą się różnić w zależności od umiejscowienia i nasilenia krwawienia.

3.1.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Embavi® (apiksaban) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce we wnioskowanym oraz innym wskazaniu.

Inne preparaty zawierające apiksaban również nie są refundowane w tym wskazaniu. Są refundowane we wskazaniach:

- Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna;
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla apiksabanu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją Embavi® obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa. Włączenie leku do grupy limitowej 22.1 jest uzasadnione, gdyż w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej są dostępne leki, które również są bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa (rywaroksaban).

Zgodnie z art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej, *do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) *podobnej skuteczności.* [Ustawa Refundacyjna 2011]

Mając na uwadze mechanizm działania oraz wyniki analizy klinicznej, lek Embavi® spełnia powyższe kryteria, tym samym **kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.**

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 Ustawy Refundacyjnej [Ustawa Refundacyjna 2011] to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. **Wnioskowany lek Embavi®, zgodnie z powyższym nie jest odpowiednikiem żadnego refundowanego obecnie leku ze względu na inne wskazania.**

3.3.1 Koszt Embavi®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi® (apiksaban):

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Embavi® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą

zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca w ramach refundacji aptecznej (katalogu A1) – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. 22.1.

Według Komunikatu Ministra Zdrowia z 13.12.2024 r. refundacja doustnych antykoagulantów nowej generacji u chorych z migotaniem przedsionków nie została uwzględniona na wykazie bezpłatnych leków dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (tzw. lista 65+) [Komunikat MZ]. W związku z tym apiksaban we wnioskowanym wskazaniu nie znajdzie się na ww. liście.

Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 11. W analizie uwzględniono refundację preparatów Embavi® w ramach istniejącej grupy limitowej.

Tab. 11. Ceny preparatu Embavi® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 22.1.

Kategoria	Embavi®, 2,5 mg, 60 tabl.	Embavi®, 5 mg, 60 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■
Urzędowa cena zbytu [PLN]	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■
Odpłatność (%)	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■
Koszt za tabletkę -perspektywa NFZ [PLN]	■	■
Koszt za tabletkę -perspektywa pacjenta [PLN]	■	■

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla apiksabanu

W analizie uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Embavi® w ramach istniejącej grupy limitowej: 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.

Zgodnie z art. 15 ust. 2, do grupy limitowej kwalifikuje się:

- lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
 - podobnej skuteczności.

W ramach grupy 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa, refundowane są preparaty, które tak jak wnioskowany lek posiadają tę samą nazwę międzynarodową – apiksaban, tj. Eliquis®.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, proponowane warunki finansowania wnioskowanych prezentacji leku Embavi®, obejmują refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa (zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono rekomendację, która dotyczyła zastosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHA₂DS₂VAS. Jest to zatem populacja pacjentów o cięższym profilu ryzyka niż populacja będąca przedmiotem wniosku, przy czym populacja wnioskowana obejmuje również tę wcześniej ocenianą. W Tab. 12. zestawiono wcześniejsze stanowisko Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące apiksabanu.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii apiksabanem.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
120/2013	Eliquis, apiksaban	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂ .	SRP 154/2013 do zlecenia 120/2013 SRP 155/2013 do zlecenia 120/2013 SRP 156/2013 do zlecenia 120/2013 SRP 157/2013 do zlecenia 120/2013 Pozytywna warunkowo Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂ , w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia. Proponowany poziom odpłatności za lek 30%. Równocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.	REK 98/2013 do zlecenia 120/2013 Pozytywna warunkowo Prezes zgadza się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości co do skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu. Zwraca jednak uwagę na wysoki wpływ na budżet płatnika publicznego, wynikający z dużej populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii. Sugeruje opracowanie mechanizmu podziału ryzyka lub innych rozwiązań finansowych, które pozwolą zredukować koszty terapii przy jednoczesnym zapewnieniu dostępu dla pacjentów.

CHADS₂ - Skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla apiksabanu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 28.10.2025 r.).

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla apiksabanu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021b	Pozytywna	Apiksaban jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej w ramach jego rejestracji, tj. u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków posiadających co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: przebyły udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, wiek 75 lat lub więcej, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca. Decyzję o rozpoczęciu leczenia apiksabanem należy podjąć po poinformowanej rozmowie z pacjentem na temat jego ryzyka i korzyści w porównaniu z warfaryną, dabigatranem eteksylatem, edoksabanem i rywaroksabanem. U osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na apiksaban, uwzględniając poziom kontroli wskaźnika międzynarodowego znormalizowanego.
Scottishmedicines 2013	Pozytywna	Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, takich jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyły udar lub przemijający atak niedokrwienny. W jednym dużym badaniu z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym wśród pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu apiksaban okazał się skuteczniejszy od standardowej doustnej antykoagulacji w zapobieganiu udarom lub zatorowości ogólnoustrojowej. Wiązał się również ze znacznym zmniejszeniem ryzyka poważnych krwawień.
AWMSG 2012	Pozytywna	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE.
NCPE 2013	Pozytywna	NCPE stwierdza, że apiksaban można uznać za opłacalny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorom systemowym u osób z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2013/HAS 2014/HAS 2020	Pozytywna	W opinii z 12 czerwca 2013 stwierdzono, że ELIQUIS może być objęty refundacją w leczeniu ambulatoryjnym i szpitalnym. Jednakże Komisja uznała, że nie stwierdza istotnej poprawy (brak przewagi klinicznej / brak wartości dodanej) względem warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorom systemowym u pacjentów z migotaniem przedsionków niezastawkowym. W 2014 r. Komisja ponownie rozpatrywała wskazanie ELIQUIS w migotaniu przedsionków i potwierdziła użyteczność medyczną – choć nadal przy braku dodatkowej korzyści w stosunku do standardu. W 2020 r. miała miejsce kolejna rewaluacja, ta ocena potwierdziła utrzymanie refundacji w zapobieganiu udarowi i zatorowości u pacjentów z migotaniem przedsionków niezastawkowym i ≥ 1 czynnikiem ryzyka.
G-BA 2013	Pozytywna	W 2013 r. G-BA ocenił apiksaban we wskazanej populacji (Migotanie przedsionków niezwiązane z chorobą zastawkową serca + przynajmniej jeden z czynników ryzyka: np. udar/przemijający atak niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie, cukrzyca, objawowa niewydolność serca), że istnieje niewielka dodatkowa korzyść w porównaniu z terapią porównawczą (zwykle antagonistą witaminy K).
PBS 2013	Ograniczona	PBAC zalecił umieszczenie apiksabanu na liście leków stosowanych w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową ze względu na minimalizację kosztów, podobnie jak rywaroksaban o równoważnej skutecznej dawce, ustalonej na podstawie dawek stosowanych w badaniach klinicznych, a także pod warunkiem takiego samego podziału ryzyka i ograniczeń PBS.
PHARMAC 2014	Pozytywna	Apiksaban w zapobieganiu udarowi mózgu w niezastawkowym migotaniu przedsionków. Komitet zalecił wpisanie apiksabanu do sekcji B i H „Pharmaceutical Schedule” w wskazaniu do zapobiegania udarowi mózgu w niezastawkowym migotaniu przedsionków, z niskim priorytetem.
CADTH 2012	Ograniczona	Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków zaleca umieszczenie apiksabanu na liście leków stosowanych w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria kliniczne: 1. Pacjenci z wynikiem w skali CHADS₂ ≥ 1. 2. Pacjenci, u których nie można łatwo uzyskać odpowiedniej antykoagulacji za pomocą warfaryny. <u>Uzasadnienie zalecenia</u> Wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych sugerują, że apiksaban jest skuteczniejszy niż warfaryna i kwas acetylosalicylowy w zapobieganiu udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków o umiarkowanym lub wysokim ryzyku udaru (CHADS₂ ≥ 1). Przy zalecanych dawkach dzienny koszt apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg dwa razy dziennie) jest równy kosztowi dabigatranu (110 mg lub 150 mg dwa razy dziennie), ale jest wyższy niż koszt warfaryny (2-10 mg dziennie;), kwasu acetylosalicylowego (80-325 mg dziennie) oraz rywaroksabanu (15 lub 20 mg dziennie).

NICE - National Institute for health and Care Excellence; AWMMSG - All Wales Medicines Strategy Group; HAS - Haute Autorite de Sante; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; CADTH - Canada's Drug and Health Technology Agency; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych wytycznych, w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF kwalifikujących się do OAC zaleca się stosowanie DOAC zamiast VKA (z wyłączeniem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej). W wytycznych rekomendowano stosowanie następujących substancji z grupy DOAC: rywaroksaban, apiksaban, edoksaban lub dabigatran.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu Maciorowska 2024 - polski rejestr pacjentów z migotaniem przedsionków (POL-AF), dane z 2019 roku, 74,9% pacjentów stosowało leki z grupy DOAC, a 16,6% pacjentów stosowało VKA [Maciorowska 2024], tj. zdecydowana większość pacjentów stosowała leki z grupy DOAC, które w momencie tworzenia rejestru nie były refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Pacjenci sięgali po DOAC pomimo braku refundacji ze względu na wiele korzyści jakie oferują ta terapia. W porównaniu do VKA nie wymagają regularnego monitorowania INR, ponieważ działają w stałych dawkach, co znacznie ułatwia leczenie i zmniejsza konieczność częstych wizyt kontrolnych. DOAC zaczynają działać natychmiast po podaniu, podczas gdy VKA potrzebują kilku dni, by osiągnąć pełny efekt antykoagulacyjny. Kolejną zaletą jest mniejsza liczba interakcji lekowych i pokarmowych. VKA są wrażliwe na dietę, szczególnie witaminę K, oraz na wiele leków, co wymaga ostrożności. DOAC charakteryzują się też bardziej stałym i przewidywalnym działaniem, co oznacza stabilniejszą antykoagulację w porównaniu do zmiennego efektu VKA u różnych pacjentów.

W tym momencie, rywaroksaban oraz dabigatran są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, więc można założyć, że odsetek pacjentów stosujących DOAC jest jeszcze wyższy.

Podsumowując, na podstawie zapisów zawartych w zidentyfikowanych wytycznych oraz biorąc pod uwagę sposób leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce, jako technologie opcjonalne dla apiksabanu uwzględniono inne refundowane substancje z grupy DOAC, tj. dabigatran i rywaroksaban.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC): - o dabigatran; - o rywaroksaban.	Substancje zalecane w wytycznych w pierwszej kolejności względem VKA. Substancje refundowane aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z praktyką kliniczną, są stosowane zdecydowanie częściej przez polskich pacjentów niż VKA – dane z Polskiego rejestru wskazują, że 74,9% pacjentów stosuje leki z grupy DOAC, a 16,6% pacjentów stosuje VKA (dane z 2019 r. gdy DOAC nie były refundowane) [Maciorowska 2024].

DOAC - Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. *direct oral anticoagulant inhibitors*);
 VKA - antagonisty witaminy K (ang. *Vitamin K Antagonists*).

Zarówno wnioskowana technologia, jak i technologie opcjonalne stosowane są 2 dawkach - standardowej i zredukowanej. W przypadku apiksabanu dawka standardowa wynosi 5 mg 2x na dobę a zredukowana 2,5 mg 2x na dobę. Dawki te wynoszą odpowiednio 15 mg/dobę i 20 mg/dobę dla rywaroksabanu oraz dla 110 mg 2x na dobę i 150 mg 2x na dobę dla dabigatranu. Mimo pewnych różnic w wskazaniach dla dawki zredukowanej (patrz Tab. 15), podstawowa zasada jest wspólna dla wszystkich DOAC tj. upośledzenie klirensu nerkowego oraz indywidualnie oceniane zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. W praktyce zatem, dawki zredukowane stosuje się w tożsamej populacji pacjentów. Tym samym w przypadku dawki zredukowanej apiksabanu, technologią opcjonalną są zredukowane dawki rywaroksabanu i dabigatranu.

Tab. 15. Zestawienie wskazań dla dawki zredukowanej dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych.

Apiksaban	Rywaroksaban	Dabigatran
Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) oraz co najmniej dwie z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \geq \mu\text{mol/l}$)	U pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek	Pacjenci w wieku ≥ 80 lat; Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil; U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Zmniejszenie dawki do rozważenia Pacjenci w wieku 75-80 lat; Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min);

Apiksaban	Rywaroksaban	Dabigatran
		Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym; Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa:
 - Dabigatran;
 - Rywaroksaban.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania leków przeciwzakrzepowych z grupy bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dabigatranum etexilat	Dabigatran Eteksylan Stada, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	05909991508760	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	35,70	38,56	40,87	48,91	36,55	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	23,33
Dabigatranum etexilat	Dabigatran Eteksylan Stada, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05909991508791	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	48,68	52,57	55,73	65,35	49,84	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	30,46
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	03838989761783	2024-04-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,15	35,80	37,95	43,22	18,27	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	28,15

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	03838989761783	2024-04-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,15	35,80	37,95	43,22	18,27	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	30,43
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	03838989761844	<1><2>2024-04-01/<3>2025-01-01	<1><2>3 lata/<3>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	39,00	42,12	44,65	52,69	36,55	<1>Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	19,34
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	03838989761844	<1><2>2024-04-01/<3>2025-01-01	<1><2>3 lata/<3>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	39,00	42,12	44,65	52,69	36,55	<2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <3> Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	27,11
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 150 mg	30 szt.	03838989761806	2024-04-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	45,20	48,82	51,74	58,32	24,92	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	40,88

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dabigatranum etexilat	Daxanlo, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	03838989761851	<1>2024-04-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	49,50	53,46	56,67	66,29	49,84	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	31,40
Dabigatranum etexilat	Mirexan, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05909991507770	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,14	35,79	37,94	43,21	18,27	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	28,14
Dabigatranum etexilat	Mirexan, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05909991507770	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,14	35,79	37,94	43,21	18,27	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	30,42
Dabigatranum	Mirexan, kaps.	60 szt.	05909991507756	2025-04-01	2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe	35,69	38,55	40,86	48,90	36,55	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z		30%	23,32

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
etexilat	twarde, 110 mg					- bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa						migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA)			
Dabigatranum etexilat	Mirexan, kaps. twarde, 150 mg	30 szt.	05909991 507787	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	45,19	48,81	51,73	58,31	24,92	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	40,87
Dabigatranum etexilat	Mirexan, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05909991 507800	2025-04-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	48,67	52,56	55,72	65,34	49,84	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA)		30%	30,45
Dabigatranum etexilat	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05909990 641260	2023-03-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	106,50	115,02	121,92	127,19	18,27	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	114,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnika Xa									
Dabigatranum etexilatum	Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 szt.	05909990 887453	2023-03-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	106,50	115,02	121,92	128,50	24,92	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	111,06
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05907594 033252	2023-11-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,22	35,88	38,03	43,30	18,27	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	28,23
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05907594 033252	2023-11-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	33,22	35,88	38,03	43,30	18,27	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	30,51
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	05907594 033269	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	51,90	56,05	59,41	67,45	36,55	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat,		30%	41,87

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)			
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 150 mg	180 szt.	05907594 033306	<1>2023-11-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	212,32	229,31	243,06	258,76	149,51	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	154,10
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 150 mg	30 szt.	05907594 033283	2023-11-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	45,30	48,92	51,86	58,44	24,92	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia		30%	41,00
Dabigatranum etexilatum	Telexer, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05907594 033290	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	60,00	64,80	68,69	78,31	49,84	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar		30%	43,42

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnika Xa						lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)			
Dabigatranum etexilatum	Wasedoc, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	05909991495343	<1><2>2025-01-01/<3>2025-07-01	<1><2>3 lata/<3>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	35,69	38,55	40,86	48,90	36,55	<1>Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	15,55
Dabigatranum etexilatum	Wasedoc, kaps. twarde, 110 mg	60 szt.	05909991495343	<1><2>2025-01-01/<3>2025-07-01	<1><2>3 lata/<3>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	35,69	38,55	40,86	48,90	36,55	<2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <3>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	23,32

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dabigatranum etexilatum	Wasedoc, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05909991495374	<1>2025-01-01 / <2>2025-07-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	48,66	52,55	55,71	65,33	49,84	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA)		30%	30,44
Rivaroxabanum	Bevimlar, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909991521738	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	18,69	20,19	21,39	28,05	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad		30%	10,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												niedokrwienność, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Bevimlar, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991521745	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	37,38	40,37	42,79	52,52	51,17	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	16,70
Rivaroxabanum	Bevimlar, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991521790	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	24,92	26,91	28,53	36,26	34,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka		30%	12,38

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Bevimlar, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991521776	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	49,84	53,83	57,06	68,22	68,22	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	20,47
Rivaroxabanum	Kardatuxan, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05907594033344	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe -	11,90	12,85	13,62	17,62	12,18	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej		ryczałt	7,78

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa						alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna			
Rivaroxabanum	Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg	100 szt.	05907594033429	<1>2025-07-01/<2>2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwwązkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	132,00	142,56	151,11	168,20	168,20	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	45,41
Rivaroxabanum	Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05907594033399	<1>2024-10-01/<2>2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwwązkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	18,48	19,96	21,16	27,82	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i		30%	8,92

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Kardatura, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05907594033405	<1>2025-07-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	36,96	39,92	42,31	52,04	51,17	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	14,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rivaroxabanum	Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	05907594 033412	<1>2024-10-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	55,44	59,88	63,47	75,34	75,34	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	20,34
Rivaroxabanum	Kardatuxan, tabl. powł., 20 mg	100 szt.	05907594 033474	<1>2025-07-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	176,00	190,08	201,48	220,13	220,13	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym		30%	59,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Kardatura, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05907594 033443	<1>2024-10-01/<2>2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	24,64	26,61	28,21	35,94	34,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	10,85
Rivaroxabanum	Kardatura, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05907594 033450	<1>2025-07-01/<2>2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	49,28	53,22	56,42	67,58	67,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie		30%	18,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnik Xa						zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Mibrex, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909991440398	2025-01-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	18,69	20,19	21,39	28,05	25,58	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	9,13
Rivaroxabanum	Mibrex, kaps. twarde, 15 mg	14 szt.	05903060626812	2024-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	27,50	29,70	31,48	38,14	25,58	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i		30%	20,23

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												zatorowości płucnej u dorosłych			
Rivaroxabanum	Mibrex, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991440404	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	37,38	40,37	42,79	52,52	51,17	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	15,03
Rivaroxabanum	Mibrex, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909991440350	2025-07-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	27,50	29,70	31,48	34,43	8,53	U chorych z CAD i/lub PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej		30%	25,61
Rivaroxabanum	Mibrex, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991440435	2025-01-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe -	24,92	26,91	28,53	36,26	34,11	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył		30%	11,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa						głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych			
Rivaroxabanum	Mibrex, kaps. twarde, 20 mg	14 szt.	05903060626829	2024-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	36,40	39,31	41,67	49,40	34,11	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	25,52
Rivaroxabanum	Mibrex, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991440442	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	49,84	53,83	57,06	68,22	68,22	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	18,42
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05909991503550	<1>2025-07-01/<2>2025-04-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory	8,90	9,61	10,18	14,18	12,18	<1>Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub		ryczałt	4,68

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						trombiny i czynnika Xa						kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - przewencja pierwotna			
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05909991503550	<1>2025-07-01 / <2>2025-04-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	8,90	9,61	10,18	14,18	12,18	<2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	5,08
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05900411013482	2025-07-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	18,69	20,19	21,39	28,05	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	9,13

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991503581	2025-04-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	37,38	40,37	42,79	52,52	51,17	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	15,03
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	05909991503604	2025-04-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	56,07	60,56	64,18	76,05	76,05	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym		30%	20,54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 2,5 mg	56 szt.	05909991503512	2026-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	20,00	21,60	22,90	27,92	17,06	U chorych z CAD i/lub PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udaru krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową $< 30\%$ lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR < 15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwkrzepowej, terapii przeciwkrzepowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwkrzepowej		30%	14,38
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991503635	2025-04-01	$< 1 > 3$ lata/ $< 2 > 2$ lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	24,92	26,91	28,53	36,26	34,11	$< 1 >$ Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i		30%	11,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Rixacam, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991503642	2025-04-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	49,84	53,83	57,06	68,22	68,22	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	18,42
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl.	10 szt.	05909991355258	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwna	11,90	12,85	13,62	17,62	12,18	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u		ryczałt	8,64

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	powł., 10 mg					krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa						dorostych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna			
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 15 mg	100 szt.	05909991355449	2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	158,57	171,26	181,53	198,62	182,73	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	70,71
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909991355470	<1>2024-10-01/<2>2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	22,20	23,98	25,41	32,07	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz		30%	14,16

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnik Xa						profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991355395	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	44,40	47,95	50,82	60,55	51,17	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	24,73

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 20 mg	100 szt.	05909991355562	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	211,43	228,34	242,05	260,70	243,64	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	90,15
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991355593	<1>2024-10-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	29,60	31,97	33,89	41,62	34,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym		30%	17,74

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Runaplast, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991355517	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombin i czynnika Xa	59,20	63,94	67,77	78,93	68,22	<1> Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2> Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	31,18
Rivaroxabanum	Thinban, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991458430	2025-01-01	3 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombin i	34,50	37,26	39,50	47,54	36,55	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po		ryczałt	14,19

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnika Xa						przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna			
Rivaroxabanum	Thinban, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05909991458447	2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	42,75	46,17	48,95	58,99	54,82	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	20,62
Rivaroxabanum	Thinban, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991458461	2025-01-01	<1>3 lata/<2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	57,00	61,56	65,25	76,81	73,09	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych		30%	25,65

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05909991492090	2025-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	8,00	8,64	9,18	13,18	12,18	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	4,20
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05909991492090	2025-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	8,00	8,64	9,18	13,18	12,18	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	4,65
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909991492311	<1>2024-01-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	15,60	16,85	17,86	24,52	24,52	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie		30%	7,36

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnik Xa						zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991492328	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	31,20	33,70	35,72	45,45	45,45	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze,		30%	13,64

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												cukrzyca, zastooinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	05909991492342	<1>2024-10-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	46,80	50,54	53,58	65,45	65,45	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastooinowa niewydolność serca		30%	19,64
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909991491963	2025-10-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	10,00	10,80	11,45	14,40	8,53	U chorych z CAD i/lub PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa		30%	8,43

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej			
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991492465	<1>2024-10-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	20,80	22,46	23,81	31,54	31,54	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	9,46
Rivaroxabanum	Vixargio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991492472	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	41,60	44,93	47,63	58,79	58,79	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz		30%	17,64

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnika Xa						profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 10 mg	15 szt.	05909991 435509	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	17,25	18,63	19,75	25,02	18,27	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	9,95
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909991 435561	<1>2024-10-01 / <2>2025-04-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	20,95	22,63	23,99	30,65	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem		30%	12,74

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991435578	<1>2025-04-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	36,00	38,88	41,21	50,94	50,94	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	15,28
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 15 mg	98 szt.	05909991435615	2026-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory	126,00	136,08	144,24	161,18	161,18	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka,		30%	48,35

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						trombiny i czynnika Xa						takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909991 435646	<1>2024-10-01 / <2>2025-04-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	27,95	30,19	32,00	39,73	34,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	15,85
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991 435653	<1>2025-04-01 / <2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwna krzepowienie - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	48,00	51,84	54,95	66,11	66,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i		30%	19,83

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Xanirva, tabl. powł., 20 mg	98 szt.	05909991435684	2026-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	168,00	181,44	192,33	210,87	210,87	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	63,26
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 10 mg	10 szt.	05909990658145	2024-10-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	74,50	80,46	85,29	89,29	12,18	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	80,31
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	05909990910601	<1>2024-10-01 / <2>2023-09-01	3 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe -	104,30	112,64	119,40	126,06	25,58	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył		30%	108,15

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa						głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych			
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	05909990 910663	<1>2024-10-01 / <2>2023-09-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	312,90	337,93	358,20	370,07	76,75	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	316,35
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	05909990 910700	<1>2024-10-01 / <2>2023-09-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	104,30	112,64	119,40	127,13	34,11	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	103,25
Rivaroxabanum	Xiltess, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05995327 192956	2025-01-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory	24,92	26,91	28,53	36,26	34,11	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub		ryczałt	5,35

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						trombiny i czynnika Xa						kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - przewencja pierwotna			
Rivaroxabanum	Xiltess, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05995327192994	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwwą krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	37,38	40,37	42,79	52,52	51,17	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	16,70
Rivaroxabanum	Xiltess, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	05995327193007	2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	22.1, Leki przeciwwą krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	56,07	60,56	64,18	76,05	76,05	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości		30%	22,82

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Xiltess, tabl. powł., 2,5 mg	56 szt.	05995327192918	2025-10-01	2 lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	40,00	43,20	45,79	50,81	17,06	U chorych z CAD i/lub PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udaru krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową $< 30\%$ lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR < 15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej, terapii przeciwplatekcyjnej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej		30%	38,87
Rivaroxabanum	Xiltess, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05995327193038	2025-01-01	$< 1 > 3$ lata / $< 2 > 2$ lata	22.1, Leki przeciwkrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i	49,84	53,83	57,06	68,22	68,22	$< 1 >$ Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie		30%	20,47

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						czynnik Xa						zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; <2>Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca			
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 10 mg	10 szt.	05909991528508	2024-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	13,00	14,04	14,88	18,88	12,18	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna		ryczałt	8,91
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 15 mg	14 szt.	05909991528546	2024-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnik Xa	27,30	29,48	31,26	37,92	25,58	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych		30%	18,01

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 15 mg	28 szt.	05909991528584	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	39,06	42,18	44,71	54,44	51,17	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	16,76
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt.	05909991528485	2025-10-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	20,62	22,27	23,61	26,56	8,53	U chorych z CAD i/lub PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej, terapii przeciwplatekcyjnej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej		30%	18,53
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 20 mg	14 szt.	05909991528621	2024-07-01	3 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory	36,40	39,31	41,67	49,40	34,11	Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej		30%	22,97

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						trombiny i czynnika Xa						18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych			
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	05909991528607	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	52,08	56,25	59,62	70,78	68,22	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	20,73
Rivaroxabanum	Zarixa, kaps. twarde, 20 mg	56 szt.	05909991528614	2025-01-01	2 lata	22.1, Leki przeciwza krzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa	104,16	112,49	119,24	134,40	134,40	Profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca		30%	36,29

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Rywaroksaban

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rywaroksabanu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 17 podsumowano charakterystykę rywaroksabanu, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL Mibrex].

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów - rywaroksaban.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mibrex, 15 mg, tabletki powlekane; Opakowanie: 28 tabletek. GTIN: 05909991440404 Mibrex, 20 mg, tabletki powlekane; Opakowanie: 28 tabletek. GTIN: 05909991440442
Kod ATC	B01AF01
Substancja czynna	rywaroksaban
Wskazanie	<u>Dorośli</u> Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP u dorosłych. <u>Dzieci i młodzież</u> Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpoходną 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.

Źródło: ChPL Mibrex

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazanie w przypadku dawki 15 i 20 mg (dawki stosowane we wnioskowanym wskazaniu):

Dorośli

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP u dorosłych.

Dzieci i młodzież

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

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych

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

Leczenie rywaroksabanem należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem krwawienia.

Jeśli pacjent pominie dawkę rywaroksabanu, powinien przyjąć ją niezwłocznie i od następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie 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

- Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Mibrex, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$.

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

Zamiana rywaroksabanu na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Mibrex na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Mibrex może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Mibrex 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 Mibrex, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Mibrex. Po przerwaniu stosowania produktu Mibrex wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce.

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na rywaroksaban

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży obecnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy 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 ciągłego podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z rywaroksabanu na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli:

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z 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 klirens kreatyniny <15 ml/min.

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

- W profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę.

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

Zaburzenia 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. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bez zmiany dawki.

Masa ciała

Bez zmiany dawki u dorosłych.

Płeć

Bez zmiany dawki.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Podawanie rywaroksabanu można rozpoczynać lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprętykowego (TEE) u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi,

podawanie rywaroksabanu należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją, aby zapewnić odpowiednią antykoagulację. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali rywaroksabanu zgodnie z zaleceniami. Decyzję o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy podejmować biorąc pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

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

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rywaroksabanu w zmniejszonej dawce 15 mg raz na dobę (lub 10 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) dołączonego do inhibitora receptora P2Y₁₂ maksymalnie przez 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani są zabiegowi PCI ze wszczepieniem stentu i wymagają podawania doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Sposób podawania

Dorośli

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem.

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. Tabletkę rozgniecioną w małej ilości wody można również podawać przez zgłąbник żołądkowy.

Rozgniatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy.

4.3.1.3 Mechanizm działania

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.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 przetyku, żylna-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 lub podawania heparyny niefrakcjonowanej w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.

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

Ciąża i karmienie piersią.

4.3.1.5 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supratherapeutycznych u dzieci.

Dla dorosłych dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi działanie farmakodynamiczne rywaroksabanu, ale nie jest ustalony u dzieci. 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 u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy. Postępowanie należy dostosować indywidualnie według 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 dorosłych i dzieci 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.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwkrzepowe działanie rywaroksabanu. U pacjentów dorosłych przyjmujących rywaroksaban ograniczone jest doświadczenie z zastosowaniem kwasu traneksamowego i nie ma doświadczeń dotyczących stosowania kwasu aminokapronowego i aprotyniny. Nie ma doświadczenia w stosowaniu tych środków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych, ani doświadczenia potwierdzającego korzyści z zastosowania przeciwwkrwotocznej desmopresyny o działaniu ogólnym u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Rywaroksaban nie powinien podlegać dializie ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trakcie trzynastu kluczowych badań III fazy (patrz Tab. 18).

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.

Tab. 18. 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 aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6097	10 mg	39 dni
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z innymi chorobami	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

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Całkowita dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
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 ŻŻG	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 (ang. <i>coronary artery heart disease</i> , CAD) lub z objawową chorobą tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i> , 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

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; ŻŻG - zakrzepica żył głębokich; ZP - zakrzepica płucna; OZW - ostry zespół wieńcowy; CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*).

* Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu; ** Dane z badania VOYAGER PAD.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Tab. 19. Odsetek przypadków krwawień* i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących rywaroksaban w trakcie zakończonych badań dorosłych i pediatrycznych III fazy.

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% of pacjentów
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ŻŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia 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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat [#]	0,74 na 100 pacjentolat*** [#]

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

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

*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

[#] Dane z badania VOYAGER PAD.

ASA - kwas acetylosalicylowy; CAD - choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); OZW - ostry zespół wieńcowy; PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease); ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; ZP - zakrzepica płucna; ŻŻG - zakrzepica żył głębokich.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży przedstawiono poniżej w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 20. Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu produktu do obrotu* i w dwóch badaniach II, i dwóch badaniach III fazy z udziałem dzieci i młodzieży.

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A Trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiał				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwiotłucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A Zwiększenie aktywności GGT ^A	Żółtaczka Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT) Cholestaza Zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, Nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy ^A		
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , Zwiększenie aktywności amylazy ^A			

Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A		Tętniak rzekomy ^C		

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

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

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

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

LDH - dehydrogenaza mleczanowa.

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. 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. Krwawienie miesiączkowe może być nasilone i (lub) dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, 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. Dlatego podczas oceny stanu każdego pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.2 Dabigatran

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dabigatranu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę dabigatranu, będącego jednym z komparatorów uwzględnionych w analizie [ChPL Mirexan].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów - dabigatran.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mirexan, 110 mg, tabletki, GTIN: 05909991507756 Opakowanie: 60 tabletek. Mirexan, 150 mg, tabletki, GTIN: 05909991507800 Opakowanie: 60 tabletek.
Kod ATC	B01AE07
Substancja czynna	Dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu)
Wskazanie	Prewencja pierwotna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych - ŻChZZ (ang. VTE - venous thromboembolic events) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego. Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAF - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ŻŻG i ZP u dorosłych. Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.
Dawkowanie	300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylan szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Źródło: ChPL Mirexan

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

- Prewencja pierwotna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych - ŻChZZ (ang. VTE - venous thromboembolic events) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

- Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.
- Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat..

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma w postaci kapsułek może być stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy potrafią połykać kapsułki w całości.

Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie wieku i masy ciała dziecka.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków). Leczenie ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

Zalecane dawki dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP.

Populacja	Zalecenia dotyczące dawkowania
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę
Leczenie ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg dabigatranu eteksylanu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
Zalecane zmniejszenie dawki	
Pacjenci w wieku ≥80 lat	Dobowa dawka dabigatranu eteksylanu 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	
Zmniejszenie dawki do rozważenia	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę dabigatranu eteksylanu 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksiem żołądkowo-przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

CrCL - klirens kreatyniny; NVAf - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. nonvalvular atrial fibrillation); ZŻG - zakrzepica żył głębokich; ZP - zakrzepica płucna.

W przypadku nietolerancji dabigatranu eteksylanu należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem prowadzącym w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZZG/ZP.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia dabigatranem eteksylanem

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

- Przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem eteksylanem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) w celu wykluczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (np. CrCL<30 ml/min).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Podczas leczenia dabigatranem eteksylanem czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w wybranych sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w ml/min) jest metoda Cockcroft-Gault.

Czas stosowania

Czas stosowania dabigatranu eteksylanu we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23. Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP.

Wskazanie	Czas stosowania
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale
ZZG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

ZZG - zakrzepica żył głębokich; ZP - zakrzepica płucna.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę dabigatranu eteksylanu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu

Nie należy przerywać leczenia dabigatranem eteksylanem bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność.

Zmiana leczenia

Z dabigatranu eteksylanu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

- Po podaniu ostatniej dawki dabigatranu eteksylanu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo.

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran eteksylan:

- Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksylanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH - *Unfractionated Heparin*)).

Z dabigatranu eteksylanu na antagonistę witaminy K (ang. VKA - *Vitamin K Antagonists*):

- Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:
 - CrCL ≥ 50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu;
 - CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania dabigatranu eteksylanu.

Dabigatran eteksylan może mieć wpływ na wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR lepiej odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii dabigatranem eteksylanem na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na dabigatran eteksylan:

- Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie dabigatranu eteksylanu należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji.

Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Brak dostępnych danych dla leczenia dabigatranem eteksylanu 110 mg dwa razy na dobę.

Przezskórna interwencja wieńcowa z implantacją stentów (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Dabigatran eteksylan można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów po osiągnięciu hemostazy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz powyżej.

Pacjenci z ryzykiem krwawienia

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela powyżej). Test krzepliwości może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela powyżej).

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min) jest przeciwwskazane.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 50-≤80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min) zalecana dawka dabigatranu eteksylanu również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksylanu do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie dabigatranu eteksylanu ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil (patrz tabela powyżej). W takim przypadku dabigatran eteksylan i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

Nie jest konieczna modyfikacja dawki, jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała <50 kg.

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie dabigatranu eteksylanu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAf.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny.

Kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Dabigatran eteksylan jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatranu eteksylan szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) u dorosłych pacjentów.
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dzieci i młodzieży.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przetyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna (UHF), heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty

(warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej, kiedy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków.

- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie.
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir.
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki dabigatranu eteksylanu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia. Kalibrowany test ilościowy dTT lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu, również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem eteksylanem. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych.

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanem i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy wdrożyć właściwe leczenie podtrzymujące, takie jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

U dorosłych pacjentów w sytuacjach wymagających szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab), antagonizujący działanie farmakodynamiczne dabigatranu. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży.

Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, jednakże dane na temat ich przydatności w warunkach klinicznych, jak również możliwości ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej są ograniczone. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników. Należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku

małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dabigatran eteksylan oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów, spośród nich około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylenem.

Ogółem działania niepożądane występowały u około 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni), 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 14% pacjentów w krótkotrwałym leczeniu po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, u 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwałe leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP. Ponadto w badaniu RE-MEDY (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZŻG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZŻG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.

Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC - *System Organ Classes*) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu ZŻG/ZP i prewencji ZŻG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecany termin	Częstość		
	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ŻŻG/ZP i prewencja ŻŻG//ZP	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Nieznana	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Spadek hematokrytu	Rzadko	Nieznana	Niezbyt często
Neutropenia	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Agranulocytoza	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe			
Krwak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Krwotok z rany	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Często	Często	Niezbyt często
Krwopłucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok do przewodu pokarmowego	Często	Często	Niezbyt często
Ból brzucha	Często	Niezbyt często	Rzadko
Biegunka	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niestrawność	Często	Często	Rzadko
Nudności	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Krwotok z żylaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przetyku	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Zapalenie żołądka i przetyku	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Refluks żołądkowo-przetykowy	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Nieprawidłowa czynność wątroby/Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecany termin	Częstość		
	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ZZG/ZP i prewencja ZZG//ZP	Pierwotna profilaktyka ŻChZZ po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowe	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Nieznana	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Krwotok do skóry	Często	Często	Często
Łysienie	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwisty wyciek	-	-	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok urazowy	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwiak po zabiegu	-	-	Niezbyt często
Krwotok po zabiegu	-	-	Niezbyt często
Niedokrwistość pooperacyjna	-	-	Rzadko
Wyciek po zabiegu	-	-	Niezbyt często
Wydzielina z rany	-	-	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne			
Drenaż rany	-	-	Rzadko
Drenaż po zabiegu	-	-	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie dabigatranu eteksylanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia dabigatranem eteksylanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą

być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp. Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla dabigatranu eteksylanu zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji oraz nefropatię związaną z leczeniem przeciwzakrzepowym u pacjentów z predysponującymi czynnikami ryzyka. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. U dorosłych pacjentów w przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

W tabeli poniżej przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tab. 25. Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

	Dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę	Dabigatran eteksylan 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6 015	6 076	6 022
Duże krwawienie	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Krwawienie wewnętrzniczkowe	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Małe krwawienie	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Każde krwawienie	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej dabigatran eteksylan 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnętrzniczkowego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki dabigatranu eteksylanu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [$p=0,0027$]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg dabigatranu eteksylanu dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [$p=0,0005$]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Korzyść kliniczna dabigatranu pod

względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory P-gp. Mimo iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia dabigatranem eteksylanem.

Agranulocytoza i neutropenia

W okresie po wprowadzeniu dabigatranu eteksylanu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano agranulocytozę i neutropenię. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane w ramach systemu kontroli po wprowadzeniu do obrotu w populacji o nieokreślonej wielkości, dokładne określenie częstości ich występowania nie jest możliwe. Częstość zgłaszania oszacowano na 7 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku agranulocytozy oraz 5 zdarzeń na 1 milion pacjentolat w przypadku neutropenii.

4.3.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanane działania niepożądane.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Choroby układu krążenia (CVD) są główną przyczyną globalnego obciążenia chorobami. Niemniej jednak w wyniku ogólnoswiatowych wysiłków mających na celu redukcję tego obciążenia, współczynnik umieralności z powodu CVD spadł [Amini 2021, Kim 2023]. Poprawę wyników w zakresie CVD oparto na dużych, dobrze zaprojektowanych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach, które dostarczyły solidnych dowodów na skuteczność wielu nowych metod leczenia. Biorąc pod uwagę zmniejszenie częstości powikłań CVD, w badaniach wykorzystuje się obecnie złożone punkty końcowe, aby uzyskać wystarczającą liczbę zdarzeń końcowych u uczestników [Kim 2023]. W badaniach sercowo-naczyniowych często rzadkie zdarzenie związane z istotnym pierwszorzędowym punktem końcowym, takim jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub jedno i drugie, łączy się z bardziej powszechnym drugorzędowym punktem końcowym, takim jak rewaskularyzacja docelowej zmiany chorobowej, w celu zwiększenia mocy statystycznej badania [Gomez 2014]. W przypadku braku uwzględnienia złożonych punktów końcowych, badania musiałyby być większe i trwać dłużej, aby uzyskać odpowiednią moc statystyczną. Dlatego też wykorzystanie złożonych punktów końcowych w RCT przeprowadzanych w populacji pacjentów z CVD stanowi powszechne postępowanie [Kim 2023].

Ponadto pacjenci przyjmujący NOAC są obarczeni większym ryzykiem krwawień (krwotoku wewnątrzczaszkowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych i dróg oddechowych) w porównaniu z osobami nie stosującymi leków przeciwzakrzepowych [Saviano 2022]. W związku z powyższym, w przypadku badań, w których oceniane są terapie przeciwzakrzepowe, w zakresie analizy bezpieczeństwa, istotne jest raportowanie wyników dotyczących częstości występowania krwawień.

Mając na uwadze powyższe informacje oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Złożone punkty końcowe, w ramach których uwzględniono następujące zdarzenia w dowolnej kombinacji czy też punkty końcowe oceniające częstość występowania

poszczególnych zdarzeń: udar mózgu (niedokrwieny lub krwotoczny), zatorowość systemową, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- duże krwawienia;
- inne niż duże, istotne klinicznie krwawienia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 26. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Bezpieczeństwo leczenia		
Udar lub zator systemowy	krytyczna	8
Zawał mięśnia sercowego	krytyczna	7
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	krytyczna	9
Bezpieczeństwo leczenia		
Poważne krwawienie	krytyczna	8
ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN	ważny	5

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) lub w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie apiksabanu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca w porównaniu do leków z grupy NOAC, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.
Interwencja (I)	Apiksaban
Komparator (C)	Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC): - dabigatran; - rywaroksaban.
Efekty zdrowotne (O)	- Z zakresu skuteczności: - Złożone punkty końcowe, w ramach których uwzględniono następujące zdarzenia w dowolnej kombinacji czy też punkty końcowe oceniające częstość występowania poszczególnych zdarzeń: udar mózgu (niedokrwienności lub krwotoczny), zatorowość systemową, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego. - Z zakresu bezpieczeństwa: - Duże krwawienia; - Inne niż duże, istotne klinicznie krwawienia.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Strategie badań przesiewowych w kierunku AF [PTK 2024].	11
---	----

Spis tabel

Tab. 1. Przyczyny migotania przedsionków [MP 2023].	9
Tab. 2. Diagnostyka pacjentów z migotaniem przedsionków.	11
Tab. 3. Skala CHA2DS2-VA do oceny ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową [PTK 2024].	12
Tab. 4. Klasyfikacja nasilenia objawów (skala EHRA) [MP 2023].	12
Tab. 5. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r.	14
Tab. 6. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków [PTK 2024].	16
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	17
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	23
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	24
Tab. 10. Zdarzenia niepożądane dla Wnioskowanej interwencji.	30
Tab. 11. Ceny preparatu Embavi® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 22.1.	33
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii apiksabanem.	34
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla apiksabanu.	35
Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.	38
Tab. 15. Zestawienie wskazań dla dawki zredukowanej dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych.	38
Tab. 16. Sposób i poziom finansowania leków przeciwzakrzepowych z grupy bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.	40
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów - rywaroksaban.	80
Tab. 18. Liczba badanych pacjentów, całkowita dawka dobową oraz maksymalny czas trwania leczenia w ramach badań dorosłych i pediatrycznych III fazy.	85
Tab. 19. Odsetek przypadków krwawień* i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących rywaroksaban w trakcie zakończonych badań dorosłych i pediatrycznych III fazy.	86
Tab. 20. Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu produktu do obrotu* i w dwóch badaniach II, i dwóch badaniach III fazy z udziałem dzieci i młodzieży.	87
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów - dabigatran.	90
Tab. 22. Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP.	91
Tab. 23. Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP.	92
Tab. 24. Działania niepożądane.	98

Tab. 25. Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.	100
Tab. 26. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	103
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	105

Bibliografia

- ACC/AHA/ACC P/HRS 2023** 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.
- Amini 2021** Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):401. Published 2021 Feb 25.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf dostęp: 29.10.2025.
- AWMSG 2012** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/apixaban-eliquis1/>, dostęp: 28.10.2025.
- CADTH 2012** <https://www.cda-amc.ca/apixaban-0>, dostęp: 28.10.2025.
- CCS/CHRS 2020** The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation.
- ChPL Embavi** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp: 29.10.2025.
- ChPL Mibrex** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp: 29.10.2025.
- ChPL Mirexan** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp: 29.10.2025.
- ESC 2024** 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
- G-BA 2013** https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/57/?utm_source=chatgpt.com#dossier, dostęp: 28.10.2025.
- Go 2001** Go A.S., Hylek M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors IN Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
- GRADE** Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-382.
- HAS 2013** https://www.has-sante.fr/jcms/c_1616483/fr/eliquis-apixaban-anticoagulant-par-voie-orale, dostęp: 28.10.2025.
- HAS 2014** https://www.has-sante.fr/jcms/c_2008303/fr/eliquis-apixaban, dostęp: 28.10.2025.
- HAS 2020** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199558/fr/eliquis-apixaban, dostęp: 28.10.2025.
- Kim 2023** Kim H, Shahbal H, Parpia S, et al. Trials using composite outcomes neglect the presence of competing risks: a methodological survey of cardiovascular studies. *J Clin Epidemiol*. 2023;160:1-13.
- Kirchhof 2007** Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options- a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14(1):8-27.
- Lane 2008** Lane DA, Lip GY. Barriers to anticoagulation in patients with atrial fibrillation: changing physician-related factors. *Stroke* 2008;39(1):7-9.

Lip 2007	Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation-the growing epidemic. <i>Heart</i> 2007;93(5):542-543.
Maciorowska 2024	Maciorowska M, Uziębło-Życzkowska B, Gorczyca-Głowacka I, et al. Oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation patients at high risk of bleeding: Clinical characteristics and treatment strategies based on data from the Polish multicenter register of atrial fibrillation (POL-AF). <i>Kardiologia Polska</i> . 2024;82(1):37-45.
Mapy potrzeb zdrowotnych 2019	Mapa potrzeb na lata 2022-2026. https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/ , dostęp: 28.10.2025.
MP 2023	Medycyna Praktyczna. Podręcznik Interna. 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.6. , ostatni dostęp: 28.10.2025.
NCPE 2013	https://www.ncpe.ie/apixaban-eliquis-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-patients-with-non-valvular-atrial-fibrillation/ , dostęp: 28.10.2025.
NICE 2021	Atrial fibrillation: diagnosis and management.; https://www.nice.org.uk/guidance/ng196 , dostęp: 28.10.2025
NICE 2021b	https://www.nice.org.uk/guidance/ta275/resources/apixaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-pdf-82600614137797 , dostęp: 28.10.2025.
Nieuwlaat 2009	Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2009;53(18):1690-1698.
Niewada 2006	Niewada M., Skowrońska M., Ryglewicz D. et al. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the polish national stroke prevention and treatment registry. <i>Stroke</i> 2006; 37: 1837-1843.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
PBS 2013	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/positive-recommendations , dostęp: 28.10.2025.
PHARMAC 2014	https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-05.pdf , dostęp: 28.10.2025.
PTK 2024	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS).
Rich 2009	Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. <i>J Interv Card Electrophysiol</i> 2009;25(1):3-8.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Saviano 2022	Saviano A, Brigida M, Petruzzello C, Candelli M, Gabrielli M, Ojetti V. Gastrointestinal Bleeding Due to NOACs Use: Exploring the Molecular Mechanisms. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022 Nov 12;23(22):13955.
Scottishmedicines 2013	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apixaban-eliquis-fullsubmission-83613/ , dostęp: 28.10.2025.
Stec 2016	Stec A, Kmita A, Gorczyca-Michta I, Salwa P, Woźniakowska-Kapłon B. Thromboembolic complications in the group of hospitalized patients with atrial fibrillation – evaluation of the frequency and analysis of risk factors. <i>Folia Cardiologica</i> 2016 tom 11, nr 6, strony 511-518.

Szczeklik 2023	Interna Szczeklika 2023; Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski; Wydawca: MP; Indeks: 9340IFE0901290.
Szpotowicz 2021	Szpotowicz A, Gorczyca-Głowacka I, Uziębło-Życzkowska B i inni. Does the CHA2DS2-VASc score determine anticoagulant treatment in atrial fibrillation patients? Data from the POLish Atrial Fibrillation (POL-AF) Registry. Folia Cardiologica 2021 vol. 16, no. 6.
Ustawa refundacyjna 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2023 poz. 1938).