

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana zawiera 27,9 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnoczerwone, okrągłe tabletki, z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „10” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

Xarelto można przyjmować w czasie lub niezależnie od posiłku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym (patrz punkty 4.3 i 5.2). Zachowując ostrożność można zastosować Xarelto u pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh), jeśli nie wiąże się ona z koagulopatią (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z innymi chorobami wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18. lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwotoku

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów powikłań krwotocznych. Może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min), otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z umiarkowanym stopniem zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh), mogą znacznie zwiększać się stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym. Zachowując ostrożność można zastosować Xarelto u pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh), jeśli nie wiąże się ona z koagulopatią (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Oczekuje się, że flukonazol będzie miał mniejszy wpływ na ekspozycję na rywaroksaban i można go jednocześnie zastosować, z zachowaniem ostrożności.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, inhibitory agregacji płytek krwi lub inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym. W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban, podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe, u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego
- przebytymi ostatnio owrzodzeniami w obrębie przewodu pokarmowego
- retinopatią naczyniową
- przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub śródmózgowym
- nieprawidłowościami w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych
- przebyłym ostatnio zabiegiem operacyjnym mózgu, kręgosłupa lub okulistycznym.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

Nie przeprowadzono badań klinicznych, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów po operacyjnym leczeniu złamań bliższego odcinka kości udowej. W związku z tym, nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u tych pacjentów.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Zastosowanie znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów, którzy przyjmują produkty przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, wiąże się z ryzykiem powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, co z kolei może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń może być większe, jeśli cewnik zewnątrzoponowy pozostaje założony w okresie pooperacyjnym lub jeśli jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę. Ryzyko może być również zwiększone w sytuacji, gdy nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe było wykonane w sposób urazowy, lub było

powtarzane. Należy często kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności układu nerwowego (np. drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia funkcji oddawania stolca lub czynności pęcherza moczowego). Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności układu nerwowego, trzeba natychmiast przeprowadzić diagnostykę i rozpocząć leczenie. U pacjentów, którzy otrzymują lub mają otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym należy przed rozpoczęciem leczenia zabiegowego w obrębie centralnego układu nerwowego starannie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.

Cewnika zewnątrzoponowego nie należy usuwać wcześniej niż po upływie 18. godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu należy podać nie wcześniej niż po upływie 6. godzin od usunięcia cewnika.

Jeśli nakłucie lędźwiowe zostało wykonane w sposób urazowy, należy opóźnić przyjęcie rywaroksabanu o 24 godziny.

Interakcje z induktorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca pospolitego) może prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Leki przeciwzakrzepowe

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej, ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Induktory CYP3A4

Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50 % zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca pospolitego) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4.

Inne leczenie skojarzone

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

Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4. Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu z udziałem ludzi, oceniających wpływ na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania rywaroksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano częste działania niepożądane takie jak omdlenia i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w dawce 10 mg oceniano w czterech badaniach klinicznych III fazy (RECORD 1-4), w których rywaroksaban otrzymało 6 097 pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym w obrębie kończyn dolnych (całkowitej aloplastyce stawu biodrowego lub całkowitej aloplastyce stawu kolanowego), a czas leczenia wynosił do 39 dni. Ogólnie, u około 14% leczonych pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Krwawienia lub niedokrwistość wystąpiły odpowiednio u około 3,3% i 1% pacjentów. Innymi, częstymi działaniami niepożądanymi były: nudności, zwiększenie aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (GGT) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz. Działania niepożądane należy interpretować w odniesieniu do zabiegu chirurgicznego.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego jest przedstawiona w poniższej tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z terapią.

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
	Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego), nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)		
Zaburzenia układu immunologicznego			
		Alergiczne zapalenie skóry	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego			
	Zawroty głowy, ból głowy	Omdlenie (w tym utrata przytomności)	
Zaburzenia serca			
	Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna oraz krwotok z rany)	Krwiak (w tym rzadkie przypadki krwotoku do mięśni), krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytnicy, krwawe wymioty), krwotok z układu moczowo-płciowego, niedociśnienie tętnicze (w tym obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnienie związane z zabiegiem), krwawienie z nosa		Krwawienie do ważnego narządu (np. mózg), krwotok do nadnerczy, wylew podpajęczkowy, krwioplucie, wytworzenie tętniaka rzekomego po zabiegu przezskórnym**
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Zaparcie, biegunka, ból brzucha oraz żołądka i jelit (w tym ból w górnej części brzucha, dyskomfort w okolicy żołądka), niestrawność (w tym dyskomfort w nadbrzuszu), suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
		Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Świąd (w tym rzadkie przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie	Pokrzywka (w tym rzadkie przypadki pokrzywki uogólnionej)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból kończyny		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
	Zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)		Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka, obrzęk obwodowy	Obrzęk zlokalizowany, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie, astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT)	Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
	Wydzielina sącząca się z rany		

*) Działania niepożądane zgłaszane w innych badaniach klinicznych, niż cztery badania kliniczne III fazy u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych lub w czasie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla których nie można było określić częstości występowania.

**) Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, przeprowadzonych w innych wskazaniach innych niż zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie Xarelto może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz ryzyko krwotoku w punkcie 4.4).

Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości mogą wystąpić objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa. Ponadto mogą wystąpić stwierdzone wtórne powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych lub niewydolność nerek. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie rywaroksabanu może prowadzić do wystąpienia powikłań krwotocznych, co wynika z jego właściwości farmakodynamicznych.

Nie ma specyficznej odtrutki, która znosiłaby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu.

W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego.

W razie wystąpienia krwawienia można podjąć następujące działania w celu opanowania krwotoku:

- późniejsze podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub przerwanie leczenia, stosownie do sytuacji klinicznej. Średnie wartości okresów półtrwania w fazie eliminacji rywaroksabanu wynosiły od 7 do 11 godzin (patrz punkt 5.2).
- należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego, np. ucisk mechaniczny, interwencja chirurgiczna, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie krwi lub jej składników.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, które zagraża życiu, można rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa.

Obecnie brak jest jednak doświadczenia w stosowaniu rekombinowanego czynnika VIIa u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest na ograniczonych danych nieklinicznych.

W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (np. desmopresyna, aprotynina, kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie

dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów poddanych dużym zabiegom ortopedycznym, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki rywaroksabanu (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) uzyskano wartości od 13 do 25 sekund (wyjściowe wartości przed operacją 12 do 15 sekund).

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa także na aktywność czynnika Xa, ale obecnie brak jest standardów kalibracji. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

We wszystkich trzech badaniach klinicznych III fazy (patrz tabela 2), rywaroksaban znamienne zmniejszał częstość występowania wszystkich przypadków ŻChZZ (jakakolwiek zidentyfikowana flebograficznie lub objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon) oraz ciężkiej ŻChZZ (proksymalna ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon związany z ŻChZZ), czyli, określonych przed rozpoczęciem badań, pierwszorzędowego oraz głównego drugorzędowego punktu końcowego do oceny skuteczności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach klinicznych częstość występowania objawowej ŻChZZ (objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP oraz zgon związany z ŻChZZ) była niższa u pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę. Dla głównego punktu końcowego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, wykazano porównywalną częstość występowania w grupie pacjentów przyjmujących 10 mg rywaroksabanu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 40 mg enoksaparyny.

Tabela 2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania uzyskane w badaniach III fazy

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Badana populacja	4 541 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2 509 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu biodrowego			2 531 pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej aloplastyki stawu kolanowego		
Dawka oraz czas trwania leczenia po zabiegu operacyjnym	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 35 ± 4 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg raz na dobę 12 ± 2 dni	p
Wszystkie przypadki ŻChZZ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Ciężka ŻChZZ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Objawowa ŻChZZ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Ciężkie krwawienia	6 (0,3 %)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto w jednej lub więcej podgrupie dzieci i młodzieży w leczeniu powikłań zakrzepowo - zatorowych. Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Całkowita biodostępność rywaroksabanu jest wysoka (80%-100%) dla dawki 10 mg. Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie od 2 do 4 godzin po podaniu tabletki. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} . Rywaroksaban w dawce 10 mg może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku. Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczone uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej widoczne w stanie na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia zabiegu chirurgicznego i dnia następnego, kiedy zmienność w wartościach ekspozycji jest wysoka (70%).

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za lek o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu dawki 10 mg, eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania, a średni końcowy okres półtrwania wynosi od 7 do 11 godzin.

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym. Zachowując ostrożność można zastosować Xarelto u pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z umiarkowanego stopnia zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh), jeśli nie wiąże się ona z koagulopatią (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

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

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, Heptest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg stosowane dwa razy na dobę).

Dla rywaroksabanu podanego w dawce 10 mg raz na dobę, C_{max} w stanie równowagi wynosił około 125 µg/l. Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, wyjściowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II. fazy były zgodne z tymi uzyskanymi

w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Wyjściowe wartości aktywności czynnika Xa i PT zmieniały się u pacjentów w związku z zabiegiem operacyjnym, co przejawiało się w różnicach stopnia nachylenia krzywej zależności stężenia od PT pomiędzy dniem po zabiegu chirurgicznym a stanem równowagi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Makrogol 3350
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium lub blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium, w tekturowych pudełkach, zawierających 5, 10 lub 30 tabletek lub blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze, w tekturowych pudełkach zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/001-010

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

30 września 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda tabletki powlekana 15 mg zawiera 25,4 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwone, okrągłe dwuwypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej

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

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

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

Leczenie ZŻG i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki okres leczenia (3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznym ZZG. Doświadczenie ze stosowania produktu Xarelto w tym wskazaniu przez czas dłuższy niż 12 miesięcy jest ograniczone.

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

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę (dzień 22 i następne) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (VKA) na produkt Xarelto

W przypadku pacjentów leczonych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi $\leq 3,0$.

W przypadku pacjentów leczonych na ZZG i w profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru aktywności przeciwzakrzepowej produktu Xarelto i z tego powodu nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)

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

Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto 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 Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy podawanie produktu Xarelto należy rozpocząć 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZZG i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie zalecaną dawką jest 15 mg raz na dobę, w oparciu o modelowanie PK (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18. lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwotocznych i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyna, telitromycyna), gdyż modelowanie PK wykazało zwiększenie stężenia w osoczu rywaroksabanu u tych pacjentów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, inhibitory agregacji płytek krwi lub inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym. W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban, podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe, u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego
- przebytymi ostatnio owrzodzeniami w obrębie przewodu pokarmowego
- retinopatią naczyniową
- przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub śródmózgowym
- nieprawidłowościami w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych
- przebyłym ostatnio zabiegiem operacyjnym mózgu, kręgosłupa lub okulistycznym
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Pacjenci z protezami zastawek

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto 20 mg (15 mg u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek) zapewnia właściwą antykoagulację w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z ostrą zatorowością płucną

Produkt Xarelto nie jest zalecany do leczenia ostrej zatorowości płucnej.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

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

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

Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dane kliniczne dotyczące dronedaronu nie należy stosować go jednocześnie z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

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

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

Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50% zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca pospolitego) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4.

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xarelto u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu z udziałem ludzi, oceniających wpływ na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano częste działania niepożądane takie jak omdlenia i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w ośmiu badaniach fazy III z udziałem 16 041 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, maksymalna dawka dobową i czas trwania leczenia w badaniach fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Leczenie ŻŻG i profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP	2 194	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg	21 miesiąc
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

U łącznie około 73% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 24% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznawane za związane z leczeniem według oceny badaczy. U pacjentów leczonych 10 mg produktu Xarelto po przebytej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego krwawienia wystąpiły u około 6,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 5,9% pacjentów. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZZG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP krwawienia wystąpiły u około 22,7% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 1,8% pacjentów. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 28 na 100 pacjentolat, a niedokrwistość ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 2,5 na 100 pacjentolat.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto jest przedstawiona w tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III (profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego (P-ŻChZZ), leczenie ZZG i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP (L-ZŻG) oraz profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (SPAF))

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy, omdlenie	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe			

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			Wytworzenie tętniaka rzekomego po zabiegu przezskórnym*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Krwiopłucie		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z dziąseł i krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie	Pokrzywka, krwotok skórny i podskórny		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyn ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesięczne ^B)	Zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) ^A		Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji
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 zlokalizowany ^A		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), sfluczenie	Wydzielina sącząca się z rany ^A		

A: obserwowane w P-ŻChZZ; B: obserwowane w L-ZŻG jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

*) Te reakcje wystąpiły w innych badaniach klinicznych niż badania fazy III u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych; pacjentów leczonych na ZŻG i w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP lub pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dla produktu Xarelto zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 600 mg bez powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza przy dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Nie ma specyficznego antidotum, które znosiłoby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu. W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka odwracającego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 16 do 33 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 21 sekund . U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa także na aktywność czynnika anty-Xa, ale obecnie brak jest standardów kalibracji. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej, jednak w przypadku wskazania klinicznego możliwa jest ocena stanu hemostazy w sposób opisany powyżej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W głównym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ROCKET AF 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg produktu Xarelto raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

Xarelto był równoważny warfarynie w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego z udaru mózgu i zatorowości systemowej poza OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania otrzymujących leczenie, udar bądź zatorowość systemowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% na rok) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,79; 95% CI: 0,66-0,96; $p < 0,001$ dla równoważności). Pośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT (w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (2,12% na rok) i u 306 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,42% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,88; 95% CI: 0,74-1,03; $p < 0,001$ dla równoważności; $p = 0,117$ dla nadrzędności). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT są przedstawione w Tabeli 3.

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

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz Tabela 4)

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

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

Tabela 4: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

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

a) Populacja badana pod względem bezpieczeństwa, poddawana leczeniu

* Nominalnie istotne

Leczenie ZZG i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZZG i do profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP.

Ponad 4 600 pacjentów badano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT i Einstein Extension). Całkowity złożony czas trwania leczenia w obu badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3 449 pacjentów z ostrą ZŻG było badanych w celu leczenia ZŻG i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

Porównawczy schemat leczenia składał się z enoksaparyny podawanej przez co najmniej 5 dni w skojarzeniu z leczeniem antagonistą witaminy K aż PT/INR znajdowały się w zakresie terapeutycznym ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K z dostosowaną dawką w celu podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

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

Oba badania fazy III wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędom kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończony zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończony zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 ((95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$) na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 6) rywaroksaban był lepszy w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

W badaniach Einstein DVT i Einstein Extension pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) byli leczeni taką samą dawką jak pacjenci z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min (tzn. 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie i 20 mg raz

na dobę od dnia 22).

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

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

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

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

* $p < 0,0001$ (równoważność); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

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

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto w jednej lub więcej podgrupie dzieci i młodzieży w leczeniu powikłań zakrzepowo - zatorowych. Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania produktu Xarelto w postaci tabletek 20 mg po posiłku obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Produkt Xarelto 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku produkt Xarelto w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki.

Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

U pacjentów przyjmujących rywaroksaban 20 mg raz na dobę w leczeniu ostrej ZZG, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) w 2 do 4 godzin oraz około 24 godziny po podaniu

(w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiło odpowiednio 215 (22 - 535) i 32 (6 - 239) $\mu\text{g/l}$,

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dla dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Makrogol 3350
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w pudełkach zawierających 14, 28, 42 lub 98 tabletek powlekanych lub blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze, w pudełkach zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

<{DD miesiąc RRRR}>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda tabletka powlekana 20 mg zawiera 22,9 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Brązowoczerwone, okrągłe dwuwypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „20” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienności w wywiadzie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej

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

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

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

Leczenie ZŻG i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki okres leczenia (3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznym ZZG. Doświadczenie ze stosowania produktu Xarelto w tym wskazaniu przez czas dłuższy niż 12 miesięcy jest ograniczone.

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

W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę (dzień 22 i następne) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (VKA) na produkt Xarelto

W przypadku pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi $\leq 3,0$.

W przypadku pacjentów leczonych na ZZG i w celu profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi $\leq 2,5$.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru aktywności przeciwzakrzepowej produktu Xarelto i z tego powodu nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)

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

Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto 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 Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto badania INR można wykonać wiarygodnie co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na produkt Xarelto

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy podawanie produktu Xarelto należy rozpocząć 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZZG i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: Pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie zalecaną dawką jest 15 mg raz na dobę, w oparciu o modelowanie PK (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18. lat.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwotocznych i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyna, telitromycyna), gdyż modelowanie PK wykazało zwiększenie stężenia w osoczu rywaroksabanu u tych pacjentów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy, inhibitory agregacji płytek krwi lub inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym. W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban, podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe, u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego
- przebytymi ostatnio owrzodzeniami w obrębie przewodu pokarmowego
- retinopatią naczyniową
- przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub śródmózgowym
- nieprawidłowościami w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych
- przebyłym ostatnio zabiegiem operacyjnym mózgu, kręgosłupa lub okulistycznym
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Pacjenci z protezami zastawek

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto 20 mg (15 mg u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek) zapewnia właściwą antykoagulację w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z ostrą zatorowością płucną

Produkt Xarelto nie jest zalecany do leczenia ostrej zatorowości płucnej.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

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

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

Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.

Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dane kliniczne dotyczące dronedaronu nie należy stosować go jednocześnie z rywaroksabanem.

Leki przeciwzakrzepowe

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

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

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

Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ na badanie to rywaroksaban ma minimalny wpływ w tym punkcie czasowym.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50% zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca pospolitego) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4.

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu z udziałem ludzi, oceniających wpływ na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano częste działania niepożądane takie jak omdlenia i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w ośmiu badaniach III fazy z udziałem 16 041 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Liczba badanych pacjentów, maksymalna dawka dobową i czas trwania leczenia w badaniach fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Leczenie ZZG i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP	2 194	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następane: 20 mg	21 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

U łącznie około 73% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 24% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznawane za związane z leczeniem według oceny badaczy. U pacjentów leczonych 10 mg produktu Xarelto po przebytej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego krwawienia wystąpiły u około 6,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 5,9% pacjentów. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZZG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP krwawienia wystąpiły u około 22,7% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 1,8% pacjentów. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 28 na 100 pacjentolat, a niedokrwistość ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 2,5 na 100 pacjentolat.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto jest przedstawiona w tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

Częstości zdefiniowano jako:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III (profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego (P-ŻChZZ), leczenie ZZG i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP (L-ZZG) oraz profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (SPAF))

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy, omdlenie	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			Wytworzenie tętniaka rzekomego po zabiegu przezskórnym*

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Krwioplucie		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z dziąseł i krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie	Pokrzywka, krwotok skórny i podskórny		
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 krwotok miesiączkowy ^B)	Zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) ^A		Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji
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 zlokalizowany ^A		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AIAT)	

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie	Wydzielina sącząca się z rany ^A		

A: obserwowane w P-ŻChZZ; B: obserwowane w L-ZŻG jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

*) Te reakcje wystąpiły w innych badaniach klinicznych niż badania III fazy u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych; pacjentów leczonych na ZŻG i w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP lub pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dla produktu Xarelto zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 600 mg bez powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza przy dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Nie ma specyficznej odtrutki, która znosiłaby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu. W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku.

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

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka odwracającego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZZG i profilaktyki ZZG i ZP, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 16 do 33 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 21 sekund. U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95

percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa także na aktywność czynnika anty-Xa, ale obecnie brak jest standardów kalibracji. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej, jednak w przypadku wskazania klinicznego możliwa jest ocena stanu hemostazy w sposób opisany powyżej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W głównym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ROCKET AF 14 264 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 20 mg produktu Xarelto raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensen kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

Xarelto był równoważny warfarynie w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z udaru mózgu i zatorowości systemowej poza OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania otrzymujących leczenie, udar bądź zatorowość systemowa wystąpiły u 188 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (1,71% na rok) i u 241 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,16% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,79; 95% CI: 0,66-0,96; $p < 0,001$ dla równoważności). Pośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów analizowanych zgodnie z ITT (w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 269 pacjentów otrzymujących rywaroksaban (2,12% na rok) i u 306 pacjentów otrzymujących warfarynę (2,42% na rok) (HR [współczynnik ryzyka] 0,88; 95% CI: 0,74-1,03; $p < 0,001$ dla równoważności; $p = 0,117$ dla nadrzędności). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, badane hierarchicznie w analizie ITT są przedstawione w Tabeli 3.

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

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

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

Tabela 4: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

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

a) Populacja badana pod względem bezpieczeństwa, poddawana leczeniu

* Nominalnie istotne

Leczenie ZZG i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZZG i do profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP.

Ponad 4 600 pacjentów badano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną (Einstein DVT i Einstein Extension). Całkowity złożony czas trwania leczenia w obu badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3 449 pacjentów z ostrą ZŻG było badanych w celu leczenia ZŻG i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

Porównawczy schemat leczenia składał się z enoksaparyny podawanej, przez co najmniej 5 dni w skojarzeniu z leczeniem antagonistą witaminy K aż PT/INR znajdowały się w zakresie terapeutycznym ($\geq 2,0$). Leczenie kontynuowano antagonistą witaminy K z dostosowaną dawką w celu podtrzymania wartości PT/INR w zakresie terapeutycznym od 2,0 do 3,0.

W badaniu Einstein Extension 1 197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza. Produkt Xarelto 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.

Oba badania III fazy wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończoną zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończoną zgodnym i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus duże krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 (95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ ($p=0,932$ dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 6) rywaroksaban był nadrzędny w stosunku do placebo dla pierwszorzędowych i drugorzędowych kryteriów skuteczności. Dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) występował nieistotny numerycznie większy wskaźnik częstości występowania w przypadku pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu do placebo. Drugorzędowe kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) wykazało większe wskaźniki dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg raz na dobę w porównaniu z placebo.

W badaniach Einstein DVT i Einstein Extension pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) byli leczeni taką samą dawką jak pacjenci z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min (tzn. 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie i 20 mg raz na dobę od dnia 22).

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

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

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

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

* $p < 0,0001$ (równoważność); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

Tabela 5: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Extension

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto w jednej lub więcej podgrupie dzieci i młodzieży w leczeniu powikłań zakrzepowo - zatorowych.. Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} .

Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania produktu Xarelto w postaci tabletek 20 mg po posiłku obserwowano zwiększenie średniego AUC o 39% w porównaniu do przyjmowania tabletek na czczo, co wskazuje na prawie całkowite wchłanianie i wysoką biodostępność po podaniu doustnym. Produkt Xarelto 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku produkt Xarelto w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki.

Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono wyższe stężenia leku w osoczu w porównaniu z osobami młodszymi, a średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były

około 1,5-krotnie wyższe, głównie z powodu zmniejszonego (pozornego) całkowitego i nerkowego klirensu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależność farmakokinetyczno/farmakodynamiczna

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dla dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Efekty działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu. U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione/przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Makrogol 3350
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w pudełkach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub blister perforowany podzielnym na dawki pojedyncze, w pudełkach zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

<{DD miesiąc RRRR}>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA
DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Dodatkowo dla tabletek powlekanych 10 mg
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co pół roku do czasu innego uzgodnienia z CHMP

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Xarelto, przed wprowadzeniem nowego wskazania profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.

Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Xarelto, przed wprowadzeniem nowego wskazania leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych.

Zestaw materiałów edukacyjnych ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Xarelto oraz przedstawienie wytycznych jak postępować z tym ryzykiem.

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść oraz format materiałów edukacyjnych wraz z planem ich komunikacji z narodowymi właściwymi władzami przed rozpoczęcie dystrybucji materiałów edukacyjnych.

Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla przepisujących lek
- Kartę Pacjenta

Wytyczne dla przepisujących lek powinny zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

- Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonej na wyższe ryzyko
- Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w populacjach ryzyka
- Postępowanie w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego
- Zastosowania i interpretacja wyników testów krzepnięcia
- Zalecenie aby wszyscy pacjenci przetrzymali Kartę Pacjenta i informację na temat:
 - Przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
 - Konieczności noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta
 - Konieczności informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Xarelto w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu czy innemu zabiegowi inwazyjnemu

Karta Pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

- Przedmiotowe i podmiotowe objawy krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
- Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
- Konieczność noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta
- Konieczność informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Xarelto w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu czy innemu zabiegowi inwazyjnemu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
Rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 tabletek powlekanych
10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG,
13342 Berlin,
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/001 5 tabletek powlekanych (blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium),
EU/1/08/472/002 10 tabletek powlekanych (blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium),
EU/1/08/472/003 30 tabletek powlekanych (blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium),
EU/1/08/472/004 100 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium),
EU/1/08/472/005 5 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/006 10 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/007 30 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/008 100 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/009 10 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PCW/PVDC/Aluminium),
EU/1/08/472/010 10 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko zewnętrzne opakowania pojedynczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
Rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze (10 x 1 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister 14 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

PON
WT
ŚR
CZW
PIĄT
SOB
NIEDZ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelko zewnętrzne opakowania pojedynczego****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
Rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze (10 x 1 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister 14 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

PON
WT
ŚR
CZW
PIĄT
SOB
NIEDZ

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

Rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xarelto
3. Jak przyjmować lek Xarelto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xarelto
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XARELTO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Xarelto stosuje się, aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach, po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego. Lekarz przepisał ten lek, gdyż po operacji ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi jest zwiększone.

Lek Xarelto należy do grupy zwanej *lekami przeciwzakrzepowymi*. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU XARELTO

Kiedy nie przyjmować leku Xarelto

- **jeśli pacjent ma uczulenie** (nadwrażliwość) na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xarelto. Pozostałe składniki są wymienione na końcu tej ulotki,
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby,** która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- **jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.**

Nie wolno stosować leku Xarelto, a także należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto

- jeśli u pacjenta występuje **umiarkowana lub ciężka choroba nerek,**
- jeśli u pacjenta występuje **umiarkowana choroba wątroby,**
- jeśli u pacjenta występuje **zwiększone ryzyko krwawienia,** w takich stanach, jak:
 - **zaburzenia krzepnięcia krwi,**
 - **bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi,** które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
 - **czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy,**
 - **choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych** (retinopatia),

- **przebyte ostatnio krwawienie w obrębie mózgu** (krwawienie wewnątrzczaszkowe lub śródmózgowe),
- **problemy dotyczące naczyń krwionośnych w mózgu lub kręgosłupie,**
- **przebyte ostatnio zabieg chirurgiczny dotyczący mózgu, kręgosłupa lub oka.**

Przed zastosowaniem leku Xarelto **należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

- lek Xarelto **nie jest zalecany u pacjentów po zabiegu chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej.**

- **dzieci i młodzież - nie zaleca się stosowania** leku Xarelto **u osób w wieku poniżej 18. lat.** Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

- **jeśli w trakcie zabiegu chirurgicznego u pacjenta planowane jest wykonanie nakłucia lędźwiowego lub założenie cewnika do kręgosłupa** (np. w celu wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub w celu zmniejszenia bólu):

- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po wykonaniu nakłucia albo przed lub po usunięciu cewnika,
- należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: drętwienie, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia w oddawaniu stolca lub czynności pęcherza moczowego, ponieważ w takim przypadku konieczne jest natychmiastowe leczenie.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- **Jeśli pacjent przyjmuje:**

- niektóre **leki stosowane w zakażeniach grzybiczych** (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, flukonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS** (np. rytonawir)
- inne leki stosowane w celu **zmniejszenia krzepliwości krwi** (np. enoksaparyna lub kłopidogrel)
- **leki przeciwzapalne i przeciwbólowe** (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy)

Należy **poinformować lekarza**, przed zastosowaniem leku Xarelto, ponieważ działanie leku może być nasilone, jeśli stosuje się jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub jelita, może on zastosować zapobiegawcze leczenie przeciwwrzdowe.

- **Jeśli pacjent przyjmuje**

- niektóre **leki stosowane w leczeniu padaczki** (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- **ziele dziurawca pospolitego**, lek ziołowy stosowany w depresji,
- **ryfampicynę**, która należy do grupy antybiotyków.

Przed zastosowaniem leku Xarelto należy **poinformować lekarza**, ponieważ działanie leku może być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Przyjmowanie leku Xarelto z jedzeniem i pićm

Lek Xarelto może być stosowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią, nie wolno stosować leku Xarelto. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Xarelto zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania leku Xarelto pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xarelto może jednak powodować działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy i omdlenia. Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Wymienione działania niepożądane występują niezbyt często (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xarelto

Xarelto zawiera laktozę. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK XARELTO

Lek Xarelto należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek leku Xarelto należy zażyć

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę (10 mg) przyjmowana raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.

Lek Xarelto może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku.

Kiedy zażyć lek Xarelto

Pierwszą tabletkę należy zażyć w czasie od 6 do 10 godzin po zabiegu chirurgicznym.

Następnie należy przyjmować jedną tabletkę każdego dnia do chwili, gdy lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia.

Najlepiej przyjmować tabletkę o stałej porze każdego dnia, gdyż wtedy łatwiej jest o tym pamiętać.

U pacjentów po **dużym zabiegu chirurgicznym stawu biodrowego** leczenia trwa zwykle 5 tygodni.

U pacjentów po **dużym zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego** leczenia trwa zwykle 2 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto

Jeżeli doszło do przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Xarelto, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto

Jeśli dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej zażyć tabletkę. Kolejną tabletkę należy przyjąć następnego dnia, a potem przyjmować tabletki tak jak zwykle, jeden raz na dobę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Xarelto

Nie wolno przerywać stosowania leku Xarelto bez uprzedniej rozmowy z lekarzem, ponieważ lek Xarelto zapobiega wystąpieniu ciężkiej choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xarelto może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu (leki przeciwzakrzepowe), lek Xarelto może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (wstrząsu). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **długie lub nadmierne krwawienie,**
- **nietypowe osłabienie, zmęczenie, błądź, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzku o nieznaney przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.**

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, które wymieniono poniżej, jest określona przy użyciu następującej klasyfikacji:

często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 100)

niezbyt często (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 1 000)

rzadko (dotyczą od 1 do 10 pacjentów na 10 000)

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

Częste działania niepożądane

- krwawienie po zabiegu chirurgicznym
- nudności, gorączka, obrzku kończyn
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane

- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego, krwawienie z nosa
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie)
- wyciek krwi lub płynu z rany pooperacyjnej
- przyspieszone bicie serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może spowodować błądź skóry, zmęczenie lub duszność
- ból żołądka, niestrawność, zaparcie, biegunka, wymioty
- suchość w ustach
- obrzku miejscowy
- ból kończyn (rąk i nóg)
- wysypka, swędzenie skóry
- zaburzenie czynności nerek
- zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub zwiększenie liczby płytek krwi, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Rzadkie działania niepożądane

- zaburzenie czynności wątroby
- alergiczne reakcje skórne, pokrzywka
- omdlenie, złe samopoczucie

Działania niepożądane o nieznaney częstości:

- krwawienie do ważnych narządów (np. mózg)
- krwawienie do nadnerczy
- nagłe zaczerwienienie białkówek oczu (wylew podspojówkowy)

- zbieranie się krwi (krwiak) wskutek przerwania ciągłości ściany tętnicy, jako następstwo procedur wykonywanych podczas cewnikowania serca mającego na celu poszerzenie zwężonych tętnic wieńcowych (tętniak rzekomy)
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwiopłucie) podczas kaszlu
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- nadwrażliwość

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XARELTO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Xarelto po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności i na każdym blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xarelto

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletką powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.
- Ponadto lek zawiera:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian;
Otoczka tabletki: makrogol 3350, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie

Jasnoczerwone, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „10” i trójkątem z drugiej strony.

Tabletki znajdują się w blistrach zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierających po 5, 10 lub 30 tabletek lub w blistrach perforowanych podzielnymi na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierające 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

lub

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-747 747

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

Xarelto 20 mg tabletki powlekane

Rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xarelto
3. Jak przyjmować lek Xarelto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xarelto
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XARELTO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Xarelto stosuje się u osób dorosłych, aby

- **zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (*udar*) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie pacjenta**, jeśli u pacjenta występuje forma nieregularnego rytmu pracy serca zwana *migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową*.
- **leczyć zakrzepy krwi w żyłach w nogach (*zakrzepica żył głębokich*) i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach w nogach i (lub) płucach (*zatorowość płucna*).**

Lek Xarelto należy do grupy zwanej *lekami przeciwzakrzepowymi*. Jego działanie polega na blokowaniu czynnika krzepnięcia krwi (czynnik Xa) i przez to zmniejszaniu tendencji do tworzenia się zakrzepów krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU XARELTO

Kiedy nie przyjmować leku Xarelto

- **jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xarelto** (wymienione w punkcie 6 tej ulotki).
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- **jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.**

Nie wolno stosować leku Xarelto, a także należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto

- jeśli u pacjenta występuje **zwiększone ryzyko krwawienia**, w takich stanach, jak:
 - **ciężka choroba nerek**
 - **zaburzenia krzepnięcia krwi,**
 - **bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi**, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,

- **czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenie** żołądka lub dwunastnicy,
 - **choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych** (retinopatia),
 - **przebyte ostatnio krwawienie w obrębie mózgu** (krwawienie wewnątrzczaszkowe lub śródmózgowe),
 - **problemy dotyczące naczyń krwionośnych w mózgu lub kręgosłupie,**
 - **przebyte ostatnio zabieg chirurgiczny dotyczący mózgu, kręgosłupa lub oka**
 - **choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą** (*rozstrzenie oskrzelowe*) lub **wcześniejsze krwawienie z płuc**
- u pacjentów **z protezami zastawek**
 - jeśli u pacjenta **występują zakrzepy w żyłach w płucach**

Przed zastosowaniem leku Xarelto **należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji.

Dzieci i młodzież

Lek Xarelto **nie jest zalecany dla osób w wieku poniżej 18 lat.**

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjent przyjmuje:

- niektóre **leki stosowane w zakażeniach grzybiczych** (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS** (np. rytonawir)
- inne leki stosowane w celu **zmniejszenia krzepliwości krwi** (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, jak np. warfaryna lub acenokumarol)
- **leki przeciwzapalne i przeciwbólowe** (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy)

Należy **poinformować lekarza**, przed zastosowaniem leku Xarelto, ponieważ działanie leku Xarelto może być nasilone, jeśli stosuje się jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami.

Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub jelita, może on zastosować zapobiegawcze leczenie przeciwwrzdodowe.

- Jeśli pacjent przyjmuje

- niektóre **leki stosowane w leczeniu padaczki** (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
- **ziele dziurawca pospolitego**, lek ziołowy stosowany w depresji,
- **ryfampicynę**, która należy do grupy antybiotyków.

Przed zastosowaniem leku Xarelto należy **poinformować lekarza**, ponieważ działanie leku Xarelto może być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami.

Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią, nie wolno stosować leku Xarelto. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Xarelto zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania leku Xarelto pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xarelto może jednak powodować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i omdlenia (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Takie działania niepożądane są częste. Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xarelto

Xarelto zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK XARELTO

Lek Xarelto należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek leku Xarelto należy zażyć

- **W zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (*udar*) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie**

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę 20 mg raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 15 mg raz na dobę.

- **W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach w nogach i do zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi**

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Do leczenia po 3 tygodniach zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę 20 mg raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, zazwyczaj stosowana dawka to jednak tabletkę 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Do leczenia po 3 tygodniach dawkę można zmniejszyć dawkę z jednej tabletki 20 mg raz na dobę na jedną tabletkę 15 mg raz na dobę.

Tabletkę(i) należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.

Lek Xarelto należy przyjmować w czasie jedzenia.

Kiedy zażyć lek Xarelto

Tabletkę(i) należy przyjmować każdego dnia do chwili, gdy lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia. Najlepiej przyjmować tabletkę(i) o stałej porze każdego dnia, gdyż wtedy łatwiej jest o tym pamiętać. Lekarz podejmie decyzję, jak długo pacjent ma kontynuować leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto

Jeżeli doszło do przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Xarelto, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto

- **Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 20 mg lub jedną tabletkę 15 mg raz na dobę** i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej zażyć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż jednej tabletki w ciągu jednego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną tabletkę należy przyjąć następnego dnia, a potem przyjmować jedną tabletkę raz na dobę.

- **Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 15 mg dwa razy na dobę** i dawka leku została pominięta, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Nie przyjmować więcej niż dwie tabletki 15 mg w ciągu jednego dnia. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę, może przyjąć dwie tabletki 15 mg w tym samym czasie, aby uzyskać łącznie dwie tabletki (30 mg) przyjęte

w ciągu jednego dnia. Następnego dnia należy kontynuować przyjmowanie jednej tabletki 15 mg dwa razy na dobę.

Przerwanie przyjmowania leku Xarelto

Nie wolno przerywać stosowania leku Xarelto bez uprzedniej rozmowy z lekarzem, ponieważ lek Xarelto leczy i zapobiega wystąpieniu ciężkich chorób.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xarelto może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu (*leki przeciwzakrzepowe*), lek Xarelto może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nadmierne krwawienie może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi (*wstrząsu*). Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Możliwe działania niepożądane, które mogą być oznaką krwawienia:

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych **należy natychmiast powiadomić lekarza:**

- **długie lub nadmierne krwawienie,**
- **nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanej przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa,** które mogą być oznakami krwawienia,

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

Częste działania niepożądane

(występują u 1 do 10 na 100 użytkowników)

- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka)
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie)
- krwawienie po operacji
- obrzęk kończyn
- ból kończyn
- gorączka
- zmniejszenie liczby krwinek, czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności
- ból żołądka, niestrawność, uczucie mdłości (nudności) lub wymioty, zaparcie, biegunka
- przyspieszone bicie serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu)
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy, omdlenia
- wysypka, swędzenie skóry
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane

(występują u 1 do 10 na 1 000 użytkowników)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu

- krwawienie ze skóry lub pod skórą
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym
- złe samopoczucie
- suchość w jamie ustnej
- obrzęk miejscowy
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne
- pokrzywka
- zaburzenia czynności nerek lub wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi

Rzadkie działania niepożądane

(występują u 1 do 10 na 10 000 użytkowników)

- krwawienie do mięśnia
- zażółcenie skóry i oczu (*żółtaczką*)

Działania niepożądane o nieznanej częstości

(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zbieranie się krwi (*krwiak*) jako następstwo procedur wykonywanych podczas cewnikowania serca mającego na celu poszerzenie zwężonych tętnic wieńcowych (*tętniak rzekomy*)
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (*zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu*)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XARELTO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie jest w 10 mg Xarelto.

Nie stosować leku Xarelto po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności i na każdym blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xarelto

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletkowa powleczona zawiera 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu.
- Ponadto lek zawiera:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian;
Otoczka tabletki: makrogol 3350, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Xarelto 15 mg są czerwone, okrągłe, dwuwypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony.

Tabletki znajdują się w blisterach zapakowanych w pudełka, zawierających po 14, 28, 42 lub 98 tabletek powlekanych lub w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka zawierające 10 x 1 tabletek lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane Xarelto 20 mg są brązowoczerwone, okrągłe, dwuwypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „20” i trójkątem z drugiej strony.

Tabletki znajdują się w blisterach zapakowanych w pudełka, zawierających po 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka, zawierające 10 x 1 tabletek lub 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V., Bayer Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A
Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma. hf

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Pharma

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>.

Annex 127 a

Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, które należy stosować w państwach członkowskich

Państwo członkowskie zapewni, że poniższe warunki lub ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego zostaną wdrożone:

- Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Xarelto, przed wprowadzeniem nowego wskazania leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZZG u dorosłych.
- Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Xarelto, przed wprowadzeniem nowego wskazania profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.
- Zestaw materiałów edukacyjnych ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Xarelto oraz przedstawienie wytycznych jak postępować z tym ryzykiem.
- Treść oraz format materiałów edukacyjnych wraz z planem ich komunikacji zostanie ustalony z podmiotem odpowiedzialnym przed rozpoczęcie dystrybucji materiałów edukacyjnych.
- Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego
 - Wytyczne dla przepisujących lek
 - Kartę Pacjenta
- Wytyczne dla przepisujących lek powinny zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania:
 - Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonej na wyższe ryzyko
 - Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w populacjach ryzyka
 - Postępowanie w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego
 - Zastosowania i interpretacja wyników testów krzepnięcia
 - Zalecenie aby wszyscy pacjenci przymali Kartę Pacjenta i informację na temat:
 - Przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
 - Konieczności noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta
 - Konieczności informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Xarelto w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu czy innemu zabiegowi inwazyjnemu
- Karta Pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania:
 - Przedmiotowe i podmiotowe objawy krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
 - Konieczność noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta
 - Konieczność informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Xarelto w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu czy innemu zabiegowi inwazyjnemu