ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 33,92 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Jasnożółte, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „2,5” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xarelto, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA lub dawkę dobową 75 - 100 mg ASA oprócz dawki dobowej 75 mg klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny.

Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie produktem Xarelto należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji); najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (*ang. INR - International Normalized Ratio*) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (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 jakiejkolwiek 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 ≥ 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, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>
Zaburzenia czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując 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).
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).

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 punkty 4.4 oraz 5.2).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

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

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.
Produkt Xarelto można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.5 i 5.2).

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę Xarelto można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Xarelto należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

Jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwpłytkową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) (patrz punkt 4.4).

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwpłytkowymi takimi jak kwas acetylosalicylowy i klopidogrel/tykopidyna. Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwpłytkowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane.

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

Ryzyko krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok.

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem jako dodatku do pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwpłytkowej 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.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Xarelto w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

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 klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt Xarelto należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

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

Po ostrym zespole wieńcowym pacjenci leczeni produktem Xarelto i ASA lub ASA plus klopidogrelem/tyklopidyną powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

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

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

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW:

- w wieku >75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną
- o małej masie ciała (<60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną

Pacjenci z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym
Produkt Xarelto 2,5 mg jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (patrz punkt 4.3). Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z OZW z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym, ale dostępne ograniczone dane dotyczące skuteczności wskazują, że pacjenci ci nie odnoszą korzyści z leczenia.

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 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę. 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 zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Inne leczenie skojarzone
Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.
Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i 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 u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

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

Wskazanie	Liczba pacjentów *	Maksymalna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	4 556	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg	21 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami (≥4%) były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%).
Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% 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 i u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu z powodów niechirurgicznych krwawienia wystąpiły odpowiednio u około 6,8% i 12,6% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u około 5,9% i 2,1% pacjentów. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u około 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 2,2% 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. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym po ostrym zespole wieńcowym (OZW) krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 22 na 100 pacjentolat. Niedokrwistość była zgłaszana ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 1,4 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:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III.

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)[A]		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
	Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Krwawienie z nosa, krwioplucie			
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)[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 miejscowy[A]	
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie 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			

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]	

A: obserwowane w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)

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 mogłyby 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, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane 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

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu
Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny w tymczasowym powiązaniu ze stosowaniem produktu Xarelto. Nie można określić częstości występowania tych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczych badaniach fazy III zdarzenia te były niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 po dawkach supraterapeutycznych 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. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

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: Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w profilaktyce zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u pacjentów z przebytym niedawno OZW (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI], zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub niestabilna dławica piersiowa). W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ATLAS ACS 2 TIMI 51 15 526 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: Xarelto 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę podawane równocześnie z samym ASA lub ASA oraz tienopirydyną (klopidogrel lub tyklopidyna). Pacjenci z OZW w wieku poniżej 55 lat musieli chorować na cukrzycę lub być po przebytym zawale mięśnia sercowego.. Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 13 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił prawie 3 lata. 93,2% pacjentów otrzymywało ASA jednocześnie z leczeniem tienopirydyną, a 6,8% tylko ASA. Spośród pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwpłytkową 98,8% otrzymywało klopidogrel, 0,9% otrzymywało tyklopidynę, a 0,3% otrzymywało prasugrel. Pacjenci otrzymali pierwszą dawkę produktu Xarelto co najmniej 24 godziny i maksymalnie 7 dni (średnia 4,7 dni) po przyjęciu do szpitala, ale jak najszybciej po stabilizacji OZW, włącznie z zabiegami rewaskularyzacji, oraz gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

Obydwa schematy leczenia – 2,5 mg dwa razy na dobę i 5 mg dwa razy na dobę – były skuteczne w dalszym zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle standardowego leczenia przeciwpłytkowego. Schemat 2,5 mg dwa razy na dobę zmniejszał śmiertelność i dostępne są dowody, że mniejsza dawka była związana z mniejszym ryzykiem krwawienia. Dlatego rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę podawany jednocześnie z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną jest zalecany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

W porównaniu z placebo produkt Xarelto istotnie zmniejszył pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Korzyści w redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego były powodowane zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Korzyści wystąpiły już we wczesnej fazie leczenia i utrzymywały się do jego zakończenia (patrz tabela 3 i wykres 1). Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) był istotnie zmniejszony. Dodatkowa retrospektywna analiza wykazała nominalnie istotne zmniejszenie wskaźników częstości występowania zakrzepicy w stencie w porównaniu z placebo (patrz Tabela 3). Wskaźniki częstości występowania dla głównego kryterium bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, ang. *non-CABG TIMI major bleeding events*) były wyższe u pacjentów leczonych produktem Xarelto niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 5). Jednak wskaźniki częstości występowania były zrównoważone między produktem Xarelto i placebo dla takich składowych jak śmiertelne krwawienia, niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi i zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia.

W tabeli 4 przedstawiono skuteczność kliniczną u pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Bezpieczeństwo w podgrupie pacjentów po PCI było porównywalne do ogólnego bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci z podwyższonymi biomarkerami (troponina lub CK-MB) bez wcześniejszego udaru/przemijającego napadu niedokrwiennego stanowili 80% badanej populacji. Uzyskane wyniki były zgodne z ogólnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Tabela 3: Wyniki skuteczności badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym** [a)]	
Dawka terapeutyczna	Xarelto 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5 114 n (%) Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p [b)]	Placebo N=5 113 n (%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Zgon z wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Zgon z wszystkich przyczyn	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Zawał mięśnia sercowego	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Udar mózgu	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Zakrzepica w stencie	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dla zakrzepicy w stencie)

b) w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank

* statystycznie lepszy

** nominalnie istotne

Tabela 4: Wyniki skuteczności badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacjentów po PCI

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym po PCI** [a)]	
Dawka terapeutyczna	Xarelto 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=3114 n(%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p [b)]	Placebo N=3096 n(%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Zgon z wszystkich przyczyn	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Udar mózgu	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Zakrzepica w stencie	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

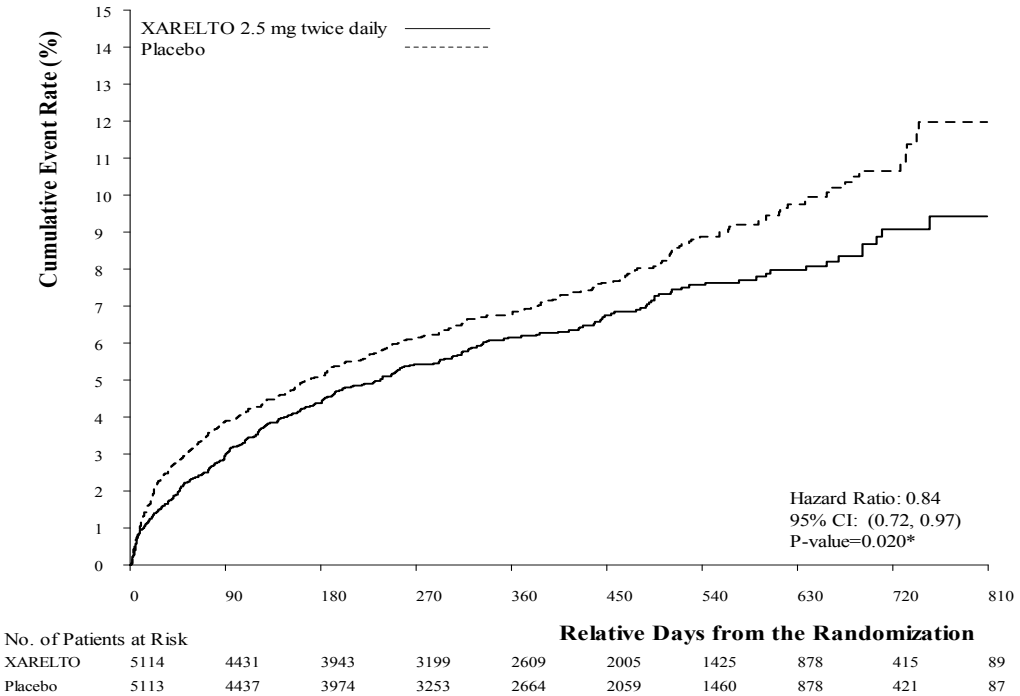
a) zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dla zakrzepicy w stencie)
b) w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank
** Nominalnie istotne

Tabela 5: Wyniki bezpieczeństwa badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym** [a]	
Dawka terapeutyczna	Xarelto 2,5 mg, dwa razy na dobę, N = 5115 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p [b]	Placebo N = 5125 n (%)
Poważne krwawienie *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = <0,001*	19 (0,4%)
Śmiertelne krwawienie	6 (0,1%) 3,46 (2,08, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Objawowy krwotok śródczaszkowy	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzja 4 lub więcej jednostek krwi przez okres 48 godzin	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa stosowania, poddawana leczeniu
b) w porównaniu z placebo; wartość p w teście Log-Rank
* statystycznie istotny

Wykres 1: Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu)



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 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}. Tabletki rywaroksabanu 2,5 mg i 10 mg można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej wyraźne na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.

Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.

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

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

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

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

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

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

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

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

B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie 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 2,5 mg dwa razy na dobę w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów z OZW średnia geometryczna stężenia (90% przedział ufności) w 2 do 4 godzin oraz około 12 godzin po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła odpowiednio 47 (13 - 123) i 9,2 (4,4 - 18) 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, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II. i III. fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka
Makrogol 3350
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w pudełkach zawierających 14, 28, 30, 56, 60, 98, 168 lub 196 tabletek powlekanych lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 100 (10 opakowań po 10 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

EU/1/08/472/025-035

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 26,51 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Jasnoczerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które to jest uzależnione od rodzaju zabiegu ortopedycznego.
- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni.
- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie.

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (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 jakiejkolwiek 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 ≥ 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, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując 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).
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).

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

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę Xarelto można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Xarelto należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 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 przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8). Może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

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

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

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6 krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

Inne czynniki ryzyka krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

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

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej
Nie przeprowadzono interwencyjnych badań klinicznych, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów po operacyjnym leczeniu złamań bliższego odcinka kości udowej.

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.

Co najmniej 18 godzin musi upłynąć od ostatniego podania rywaroksabanu do usunięcia cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika, co najmniej 6 godzin powinno upłynąć przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu.
Jeśli nakłucie lędźwiowe zostało wykonane w sposób urazowy, należy opóźnić przyjęcie rywaroksabanu o 24 godziny.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej innych niż planowa aloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego.
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu 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 zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością

nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4 krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3 krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz 4.4).

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

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

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

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

Induktory CYP3A4
Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50 % zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum*

perforatum)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlategoteż należy unikać jednoczesnego stosowaniasilnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

Inne leczenie skojarzone
Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat glikoproteiny P), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i glikoproteiny P) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej). Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform CYP, takich jak CYP3A4.
Nie stwierdzono interakcji z pokarmem o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.2).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i 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 u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

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

Wskazanie	Liczba pacjentów *	Maksymalna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP.	4 556	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg	21 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami (≥4%) były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%).
Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% 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 i u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu z powodów niechirurgicznych krwawienia wystąpiły odpowiednio u około 6,8% i 12,6% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u około 5,9% i 2,1% pacjentów. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub ZP lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u około 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 2,2% 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. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym po ostrym zespole wieńcowym (OZW) krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 22 na 100 pacjentolat. Niedokrwistość była zgłaszana ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 1,4 na 100 pacjentolat.

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

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

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III

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)[A]		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
	Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa, krwioplucie			
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)[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 miejscowy	
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), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]	

A: obserwowane w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

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

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 zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 Postępowanie w przypadku krwawienia). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby 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 leczenie 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, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane 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.

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu
Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny w tymczasowym powiązaniu ze stosowaniem produktu Xarelto. Nie można określić częstości występowania tych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczych badaniach fazy III zdarzenia te były niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 po dawkach supraterapeutycznych 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. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

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: Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

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

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 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. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Program badań klinicznych został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu

w zapobieganiu żylnej 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 3), rywaroksaban znamiennie 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 3. 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%)	
Poważne krwawienia	6 (0,3 %)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

W uzupełnieniu programu III fazy RECORD przeprowadzono porejestracyjne, nieinterwencyjne, otwarte, kohortowe badanie (XAMOS) w grupie 17 413 pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym stawu biodrowego lub kolanowego. Badanie to miało na celu porównanie rywaroksabanu z inną farmakologiczną profilaktyką przeciwzakrzepową (leczenie standardowe) w warunkach codziennej praktyki. Objawowa ŻChZZ wystąpiła u 57 (0,6%) pacjentów otrzymujących rywaroksaban (n=8 778) i u 88 (1,0%) pacjentów otrzymujących leczenie standardowe (n=8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43 – 0,91); populacja bezpieczeństwa. Poważne krwawienie wystąpiło u 35 (0,4%) i 29 (0,3%) pacjentów otrzymujących odpowiednio rywaroksaban i leczenie standardowe (HR 1,10; 95% CI 0,67 – 1,80). Wyniki badania nieinterwencyjnego były spójne z wynikami kluczowych badań randomizowanych.

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 od 2 do 4 godzin po podaniu tabletki. Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}. Rywaroksaban, dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku. Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej widoczne w stanie na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia zabiegu chirurgicznego i dnia następnego, kiedy zmienność w wartościach ekspozycji jest wysoka (70%).
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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

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

jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do13 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 10 mg raz na dobę w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo zatorowej, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) w 2 do 4 godzin oraz około 24 godziny po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiło odpowiednio 101 (7 - 273) i 14 (4 - 51) µg/l,

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksyczności u nieletnich nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.
U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione/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
Makrogol 3350
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium lub blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowych pudełkach, zawierających 5, 10 lub 30 tabletek powlekanych lub blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze, w tekturowych pudełkach zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych. Perforowane, podzielne na pojedyncze dawki blistry z folii PP/Aluminium w opakowaniu zbiorczym zawierającym 100 (10 opakowań po 10 x 1) tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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, EU/1/08/472/022

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 24,13 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Czerwone, okrągłe obustronnie wypukłe 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, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt 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, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobowa
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 (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt 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 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 (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
W przypadku pacjentów leczonych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi ≤ 3,0.
W przypadku pacjentów leczonych na ZŻG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤ 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 działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (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 jakiejkolwiek 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 ≥ 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, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując 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).

U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:
- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę. Zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko w sytuacji gdy ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę Xarelto można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Xarelto należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez

zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce podać dojelitowo pokarm (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

<u>Ryzyko krwotoku</u>

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok.

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 krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w

wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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 klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (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 i inhibitory agregacji płytek krwi. W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

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

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

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 zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz punkt 4.4).

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

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

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

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,03,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,03,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i 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 u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

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

Wskazanie	Liczba pacjentów *	Maksymalna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG,	4 556	Dzień 1-21: 30 mg	21 miesięcy

Wskazanie	Liczba pacjentów *	Maksymalna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
ZP.		Dzień 22 i następne: 20 mg	
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami (≥4%) były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%).
Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% 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 i u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu krwawienia wystąpiły u około 6,8% i 12,6% pacjentów, odpowiednio, a niedokrwistość wystąpiła u około 5,9% i 2,1% pacjentów odpowiednio. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u około 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 2,2% 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. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego po ostrym zespole wieńcowym (OZW) krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 22 na 100 pacjentolat. Niedokrwistość była zgłaszana ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 1,4 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:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III.

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)[A]		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
	Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa, krwioplucie			
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesięczkowe[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 miejscowy[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 AlAT)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]	

A: obserwowane w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

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

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, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane 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.

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu
Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny w tymczasowym powiązaniu ze stosowaniem produktu Xarelto. Nie można określić częstości występowania tych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczych badaniach fazy III zdarzenia te były niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 po dawkach supraterapeutycznych 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. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

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: Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

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

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 ZŻG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund .
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do

40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty - Xa (patrz punkt 5.2)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Profilaktyka 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 klirensem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.
34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwarytmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

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 kwartylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,74 (95% CI: 0,49-1,12).

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz Tabela 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 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zgon z przyczyn naczyniowych i zawał mięśnia sercowego	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Zatorowość obwodowa niedotycząca OUN**	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Zawał mięśnia sercowego	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

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

Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów. Ponad 9 400 pacjentów badano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE i Einstein Extension) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa 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 do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (nadrzędność)

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

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

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

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

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

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

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

Populacja badana	8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	Xarelto[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 150	Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (nadrzędność)

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

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

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

Populacja badana	1 197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żylnej 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 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania

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%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II. i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury 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 blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1, 100 x 1 lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 100 (10 opakowań po 10 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 21,76 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Brązowoczerwone, okrągłe obustronnie wypukłe 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 napad niedokrwienny w wywiadzie.

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

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 długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt 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, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobowa
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 (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

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 (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
W przypadku pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany INR wynosi ≤ 3,0.
W przypadku pacjentów leczonych na ZŻG, ZP i w celu profilaktyki nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤ 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 działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (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 jakiejkolwiek 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 ≥ 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, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

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

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując 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).
U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: Pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę. Zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko w sytuacji gdy ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę Xarelto można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Xarelto należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce podać dojelitowo pokarm (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.
Ryzyko krwotoku
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok.

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 krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

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 klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (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 i inhibitory agregacji płytek krwi. W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

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

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

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 zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji rywaroksabanu, albo CYP3A4 albo glikoproteiny P, będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Dla przykładu klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Zwiększenie to nie jest uważane za mające znaczenie kliniczne (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz punkt 4.4) .

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

Leki przeciwzakrzepowe
Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz rywaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie

towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę rywaroksabanu.
Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne produkty o działaniu przeciwzakrzepowym (patrz punky 4.3 i 4.4).

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

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli 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 zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego tez należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i 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 u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach III fazy z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz Tabela 1).

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów ***	**Maksymalna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP	4 556	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg	21 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą	7 750	20 mg	41 miesięcy

Wskazanie	Liczba pacjentów *	Maksymalna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
zastawkową			
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 255	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz punkt 4.4 i "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami (≥4%) były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%).
Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% 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 i u pacjentów poddanych leczeniu szpitalnemu krwawienia wystąpiły u około 6,8% i 12,6 % pacjentów odpowiednio, a niedokrwistość wystąpiła u około 5,9% i 2,1% pacjentów odpowiednio. U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u około 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u około 2,2% 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. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego po ostrym zespole wieńcowym (OZW) krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 22 na 100 pacjentolat. Niedokrwistość była zgłaszana ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 1,4 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:
bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100 do < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane związane z terapią zgłaszane u pacjentów w badaniach fazy III.

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)[A]		
Zaburzenia układu immunologicznego			
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry		
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
	Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwiak			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa, krwioplucie			
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Zaburzenie czynności wątroby	Żółtaczka	

Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)[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 miejscowy[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 towarzyszą-cego zwiększenia aktywności AlAT)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]	

A: obserwowane w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

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

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, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla 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.

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu
Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny w tymczasowym powiązaniu ze stosowaniem produktu Xarelto. Nie można określić częstości występowania tych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczych badaniach fazy III zdarzenia te były niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 po dawkach supraterapeutyczych 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, 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. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

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: Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01

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

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 ZŻG, ZP i profilaktyki nawrotów, 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 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 24 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund .
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego 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. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej, Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenierywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa.(patrz punkt5.2)

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 klirensem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

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 kwartylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,74 (95% CI: 0,49-1,12).

Częstość występowania głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne i inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia) była podobna dla obu grup leczenia (patrz Tabela 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 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
Udar i zatorowość obwodowa niedotycząca OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Udar, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zgon z przyczyn naczyniowych i zawał mięśnia sercowego	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Udar	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Zatorowość obwodowa niedotycząca OUN**	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Zawał mięśnia sercowego	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabela 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 pacjentolat)	Warfaryna w dawce zwiększanej do INR 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0–3,0) Wskaźnik występowania zdarzeń (100 pacjentolat)	Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p
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
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfuzja 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi całkowitej*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Inne niż 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 ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów. Ponad 9 400 pacjentów badano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE i Einstein Extension) dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

W badaniu Einstein DVT 3 449 pacjentów z ostrą ZŻG było badanych w celu leczenia ZŻG i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (pacjenci, którzy mieli objawową ZP, byli wykluczeni z tego badania). Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.
W początkowym 3-tygodniowym leczeniu ostrej ZŻG 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.
W badaniu Einstein PE 4 832 pacjentów z ostrą ZP było badanych w celu leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.
W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

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

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

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

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 do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (nadrzędność)

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

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

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

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

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

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

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

Populacja badana	8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP	
Dawkowanie i czas leczenia	Xarelto[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 150	Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N = 4 131
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA
* p < 0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (nadrzędność)

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 8) 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.

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

Populacja badana	1 197 pacjentów nieprzerwane leczenie i profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Dawkowanie i czas leczenia	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 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 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania 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%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej

zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban. Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach

farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej.
U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie 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 ZŻG, średnia geometryczna stężenia (90% przedział predykcji) w 2 do 4 godzin oraz około 24 godziny po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiło odpowiednio 215 (22 - 535) i 32 (6 - 239) µg/l,

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, początkowy PT wynosił 13 s, a nachylenie krzywej około 3 do 4 s/(100 µg/l). Wyniki analiz PK/PD z badań II. i III fazy były zgodne z tymi uzyskanymi w badaniach z udziałem zdrowych ochotników.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w pudełkach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1, 100 x 1 lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 100 (10 opakowań po 10 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym 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 LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

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 LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka
Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt lecznicy Xarelto, przed wprowadzeniem produktu do obrotu. 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
Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla przepisujących lek
- Kartę Pacjenta [tekst jest częścią Aneksu III]

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

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

- Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonej na większe ryzyko krwawienia
- Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w populacjach ryzyka
- Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z lub na rywaroksaban
- Konieczności przyjmowania tabletek 15 mg oraz 20 mg razem z jedzeniem
- Postępowanie w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego
- Zastosowania i interpretacja wyników testów krzepnięcia
- Zalecenie aby wszyscy pacjenci otrzymali informację na temat:
    - Przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
    - Znaczenie przestrzegania schematu leczenia
    - Konieczności przyjmowania tabletek 15 mg oraz 20 mg z jedzeniem
    - Konieczności noszenia zawsze przy sobie Karty Pacjenta, która jest dołączona do każdego opakowania
    - Konieczności informowania lekarzy o stosowaniu produktu leczniczego Xarelto w przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu lub innemu zabiegowi inwazyjnemu

Podmiot odpowiedzialny dostarczy Kartę Pacjenta, której tekst jest częścią Aneksu III, w każdym opakowaniu produktu leczniczego.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Prospektywne badanie kohortowe obejmujące 11 000 pacjentów mające na celu ocenę bezpieczeństwa rywaroksabanu stosowanego poza programem badania klinicznego we wtórnej profilaktyce ostrego zespołu wieńcowego, zwłaszcza w odniesieniu do częstości, nasilenia, postępowania i skutków krwawień.	• Złożenie protokołu do oceny do czerwca 2013 • Wstępna analiza składana każdego roku do czasu zakończenia badania kohortowego • Wstępna analiza 5000 pacjentów obserwowanych co najmniej przez 3 miesiące, złożona do 4 kwartału 2015 • Końcowy raport złożony do 4 kwartału 2018

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 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
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletka powlekana
100 x 1 tabletka powlekana
30 tabeletk 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/025	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/026	28 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/027	56 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/028	60 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/029	98 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/030	168 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/031	196 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/032	10 x 1 tabletka powlekana	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/033	100 x 1 tabletka powlekana	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/035	30 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę .

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (10 opakowań po 10 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/034 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/034 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE (10 x 1 TABLETKA) DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 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 ZAWIERAJĄCY 10 TABLETEK DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 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 DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

Piktogram słońca
Piktogram księżyca

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (10 opakowań po 10 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/022 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/022 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA DAWKI 10 MG

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 DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/011 14 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/012 28 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/013 42 tabletki powlekane (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/014 98 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/015 10 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/016 100 x 1 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (10 opakowań po 10 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/023 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie z biorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/023 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie z biorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

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) DLA DAWKI 15 MG

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 DLA DAWKI 15 MG

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

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/017	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/018	28 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/019	98 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/020	10 x 1 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/021	100 x 1 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (10 opakowań po 10 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/024 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX) DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/08/472/024 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

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) DLA DAWKI 20 MG

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 DLA DAWKI 20 MG

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

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

KARTA PACJENTA

Karta Pacjenta
Logo (Bayer)

Xarelto 2,5 mg
Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

- Kartę należy zawsze przechowywać przy sobie
- Kartę należy pokazywać przed leczeniem każdemu lekarzowi lub dentyście

Jestem poddawany(-a) leczeniu przeciwzakrzepowemu lekiem Xarelto (rywaroksaban).
Imię i nazwisko:
Adres:
Data urodzenia:
Masa ciała:
Grupa krwi:
Inne leki/choroby:

W nagłym przypadku należy powiadomić:
Imię i nazwisko lekarza:
Telefon lekarza:
Pieczątka lekarza:

Należy również powiadomić:
Imię i nazwisko:
Pokrewieństwo:
Telefon:

Informacja dla lekarza
Wskaźnik INR nie jest właściwy do pomiaru aktywności przeciwzakrzepowej leku Xarelto i z tego powodu INR nie może służyć do monitorowania leczenia Xarelto.

Co należy wiedzieć o leku Xarelto?

- Lek Xarelto rozrzedza krew, dzięki czemu zapobiega powstawaniu niebezpiecznych zakrzepów krwi
- Lek Xarelto należy przyjmować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W celu zapewnienia najlepszej ochrony przed powstaniem zakrzepów krwi, nigdy **nie należy pomijać dawki.**
- Nie wolno przerywać przyjmowania leku Xarelto bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepów krwi może się zwiększyć.
- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xarelto należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- Należy poinformować lekarza, że pacjent przyjmuje lek Xarelto przed każdą operacją lub zabiegiem inwazyjnym.

Kiedy należy zasięgnąć porady lekarza?
Podczas przyjmowania leków rozrzedzających krew, takich jak Xarelto, ważne jest, aby być świadomym możliwych działań niepożądanych. Krwawienie jest najczęstszym działaniem niepożądanym. Nie rozpoczynać przyjmowania leku Xarelto bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, jeśli pacjent wie, że jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe krwawienia, takie jak wymienione poniżej:

- ból,
- obrzęk lub dyskomfort,
- ból głowy, zawroty głowy lub osłabienie,
- nadmierna skłonność do powstawania siniaków, krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł oraz ze skaleczeń, które nie ustają przez długi czas,
- krwawienie miesiączkowe lub krwawienie z pochwy o większym nasileniu niż normalnie,
- krew w moczu która może dać różowe lub brązowe zabarwienie moczu, czerwone lub czarne zabarwienie stolca,
- odkrztuszanie krwi lub wymiotowanie krwią lub treścią przypominającą fusy od kawy.

Jak przyjmować lek Xarelto?

W celu zapewnienia optymalnej ochrony lek Xarelto

- 2,5 mg można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia
- 15 mg mg trzeba przyjmować z jedzeniem
- 20 mg mg trzeba przyjmować z jedzeniem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- 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 wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje

Pacjentowi podano lek Xarelto, ponieważ zdiagnozowano ostry zespół wieńcowy (stan obejmujący zawał serca i niestabilną dławicę piersiową, ostry ból w klatce piersiowej) oraz stwierdzono podwyższone stężenie biomarkerów sercowych.
Lek Xarelto zmniejsza u osób dorosłych ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca lub zmniejsza ryzyko śmierci z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban i 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.

Lek Xarelto nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również:
- kwasu acetylosalicylowego (znanego również jako aspiryna) lub
- kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu lub tyklopidyny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xarelto

Kiedy nie przyjmować leku Xarelto
- jeśli pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np., wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu)
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy.
- jeśli u pacjenta stwierdzono ostry zespół wieńcowy i miał uprzednio krwawienie lub zakrzep krwi w mózgu (udar mózgu)
- 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.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xarelto należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje **zwiększone ryzyko krwawienia**, w takich stanach, jak:
  - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto")
  - zaburzenia krzepnięcia krwi
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku)
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia)
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc
  - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat
  - jeśli pacjent waży 60 kg lub mniej

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto. Lekarz zadecyduje czy zastosować ten lek 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**. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Xarelto
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, 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, takie jak warfaryna lub acenokumarol)
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy)
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

  Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto , ponieważ działanie leku Xarelto może być nasilone. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.
  Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub jelit, może on zastosować leczenie zapobiegające powstaniu owrzodzenia.

- **Jeśli pacjent przyjmuje**
  - niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
  - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji
  - ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

  Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto , ponieważ działanie leku Xarelto może być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią
Nie wolno stosować leku Xarelto, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Xarelto zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku 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 zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

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

3. Jak przyjmować lek XARELTO

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

Ile tabletek należy zażyć
Zalecana dawka to jedna tabletka 2,5 mg dwa razy na dobę. Lek Xarelto należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia (na przykład jedną tabletkę rano i jedną wieczorem). Lek ten należy przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Xarelto. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem.
W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Xarelto przez zgłębnik żołądkowy.

Lek Xarelto nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również:

- kwasu acetylosalicylowego (znanego również jako aspiryna) lub
- kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu lub tyklopidyny.

Lekarz powie pacjentowi, ile ma przyjmować (zazwyczaj 75 – 100 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę lub dawkę dobową 75 – 100 mg kwasu acetylosalicylowego plus dawkę dobową 75 mg klopidogrelu lub standardową dawkę dobową tyklopidyny).

Kiedy przyjmować lek Xarelto
Leczenie lekiem Xarelto należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji ostrego zespołu wieńcowego, najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe (poprzez wstrzyknięcie) leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.
Lekarz zadecyduje jak długo należy kontynuować leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto
Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Xarelto, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto
Nie przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent pominął dawkę, powinien przyjąć następną dawkę w ustalonym czasie.

Przerwanie przyjmowania leku Xarelto
Lek Xarelto należy przyjmować regularnie i przez czas zalecany przez lekarza.

Nie wolno przerywać stosowania leku Xarelto bez uprzedniego porozumienia z lekarzem. W przypadku przerwania przyjmowania tego leku może zwiększyć się ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca, udaru lub śmierci z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, 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:
Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- 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 zadecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- 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)
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne
- krwawienie po operacji
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym
- 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
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu)
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy
- wysypka, swędzenie skóry
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób*)*
- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk
- omdlenia
- złe samopoczucie
- suchość w jamie ustnej
- przyspieszone tętno
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne
- pokrzywka
- zaburzenia czynności 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

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)
- krwawienie do mięśni
- obrzęk miejscowy
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy)

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

Po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane: Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny (obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xarelto
- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 2,5 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 (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane Xarelto 2,5 mg są jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „2,5" i trójkątem z drugiej strony.
Tabletki znajdują się w blistrach zapakowanych w tekturowe pudełka, zawierających po 14, 28, 30, 56, 60, 98, 168 lub 196 tabletek powlekanych lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w tekturowe pudełka zawierające 10 x 1 tabletkę lub 100 x 1 lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 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

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 HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
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

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

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

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, **ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta**
- 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 wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje

Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, 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 na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np., wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu)
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowaego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy.
- 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.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xarelto należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
  - umiarkowana lub ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta
  - jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowaego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”).
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku)
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia)
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzelowe) lub wcześniejsze krwawienie z płuc

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

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,
  - 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.

Dzieci i młodzież

Lek Xarelto **nie jest zalecany dla osób w wieku poniżej 18 lat**. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Xarelto
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, 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, takie jak warfaryna lub acenokumarol)
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy)
  - dronedaron lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

  jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto**, ,** ponieważ działanie leku Xarelto może być nasilone, jeśli stosuje się jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.
  Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej

- **Jeśli pacjent przyjmuje**
  - niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),
  - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji,
  - ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

  Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto **,** ponieważ działanie leku Xarelto może być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Xarelto jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Xarelto zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku 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 zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

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

3. Jak przyjmować lek XARELTO

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek należy zażyć
Zalecana dawka to jedna tabletka (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.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Xarelto. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem.
W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Xarelto przez zgłębnik żołądkowy.

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 leczenie trwa zwykle 5 tygodni.
U pacjentów po dużym zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego leczenie trwa zwykle 2 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto
Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Xarelto, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto
Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawkę należy zażyć tabletkę jak tylko pacjent sobie przypomni. 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, 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.
Możliwe działania niepożądane, które mogą być oznaką krwawienia:
Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- 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 zadecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Częste działania niepożądane (*mogą wystąpić u 1 na 10 osób*)
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i duże krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka)
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie)
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne
- krwawienie po operacji
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym
- 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
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu)
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy
- wysypka, swędzenie skóry
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (*mogą wystąpić u 1 na 100 osób*)
- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk
- omdlenia
- złe samopoczucie
- suchość w jamie ustnej
- przyspieszone tętno
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne
- pokrzywka
- zaburzenia czynności 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 (*mogą wystąpić u 1 na 1000 osób*)
- krwawienie do mięśni
- obrzęk miejscowy
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy)

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- 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

Po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane: Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny (obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane

niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku 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, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xarelto

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.
- Ponadto lek zawiera:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian;
  Otoczka: makrogol 3350, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane Xarelto 10 mg są jasnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe i 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 powlekanych lub w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierające 10 x 1 lub 100 x 1 lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 x 1 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

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 HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
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 58 747
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Xarelto 15 mg tabletki powlekane
Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- 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 wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje

Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban i 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) oraz naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna) i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych nóg i (lub) płuc.

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 na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu)
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy.
- 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.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xarelto należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
  - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta
  - zaburzenia krzepnięcia krwi
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”)
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku)
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia)
  - 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 stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc

Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto. Lekarz zadecyduje czy zastosować ten lek 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**. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Inne leki i Xarelto
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, 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, takie jak warfaryna lub acenokumarol)
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy)
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

  jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto**, ,** ponieważ działanie leku Xarelto może być nasilone, jeśli stosuje się jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować ten lek oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.
  Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej.

- **Jeśli pacjent przyjmuje**
  - niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
  - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji
  - ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

  Jeśli pacjent przypuszcza, że istnieją u niego opisane powyżej stany należy poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Xarelto **,** ponieważ działanie leku Xarelto może być zmniejszone, jeśli podaje się go razem z wyżej wymienionymi lekami. Lekarz zadecyduje, czy zastosować lek Xarelto oraz czy pacjenta należy poddać szczególnie dokładnej obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Xarelto jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. 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 zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK XARELTO

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

Ile tabletek należy zażyć
- W zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie
  Zalecana dawka to jedna tabletka 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, zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc i do zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi
  Zalecana dawka to jedna tabletka 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Do leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna tabletka 20 mg raz na dobę.
  Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do tabletki 15 mg raz na dobę jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstawania kolejnych zakrzepów krwi.

Tabletkę(i) należy połknąć, najlepiej popijając wodą.
Lek Xarelto należy przyjmować w czasie jedzenia.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Xarelto. Tabletkę można rozgnieść i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak przecier jabłkowy, bezpośrednio przed jej przyjęciem. Po takiej mieszance należy niezwłocznie spożyć posiłek.
W razie potrzeby lekarz może podać rozgniecioną tabletkę Xarelto przez zgłębnik żołądkowy.

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 pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę 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 uprzedniego porozumienia 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, 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:
Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- 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 zadecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- 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)
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne
- krwawienie po operacji
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym
- 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
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu)
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy
- wysypka, swędzenie skóry
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)
- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk
- omdlenia
- złe samopoczucie
- suchość w jamie ustnej
- przyspieszone tętno
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne
- pokrzywka
- zaburzenia czynności 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

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)
- krwawienie do mięśni
- obrzęk miejscowy

- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka)
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy)

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

Po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane: Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny (obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym 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, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xarelto

- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu.
- Ponadto lek zawiera:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian;
  Otoczka: makrogol 3350, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Xarelto 15 mg są czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15" i trójkątem z drugiej strony.
Tabletki znajdują się w blistrach zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierających po 14, 28, 42 lub 98 tabletek powlekanych lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka zawierające 10 x 1 tabletek lub 100 x 1 lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 x 1 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane Xarelto 20 mg są brązowoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „20" i trójkątem z drugiej strony.
Tabletki znajdują się w blistrach zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierających po 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka, zawierające 10 x 1 tabletek lub 100 x 1 lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 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

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 HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
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

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
United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.