

Daty zatwierdzenia tekstu:

1. Dawka 10 mg - 10/2012 - po dodaniu wielkości opakowania
2. Dawka 15 mg, 20 mg - 11/2012 - po udzieleniu PE i decyzji KE z 15.11.2012r.

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnoczerwone, okrągłe 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 żyłnej 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 żyłnej 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 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 jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.

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

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto

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

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

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

Szczegółne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, zatem należy zachować ostrożność stosując Xarelto w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, 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).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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. Może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

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

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 punkty 5.1 i 5.2)

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

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

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Zastosowanie znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów, którzy przyjmują produkty przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, wiąże się z ryzykiem powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, co z kolei może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń może być większe, jeśli cewnik zewnątrzoponowy pozostaje założony w okresie pooperacyjnym lub jeśli jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę. Ryzyko może być również zwiększone w sytuacji, gdy nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe było wykonane w sposób urazowy, lub było powtarzane. Należy często kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności układu nerwowego (np. drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia funkcji oddawania stolca lub czynności pęcherza moczowego). Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności układu nerwowego, trzeba natychmiast przeprowadzić diagnostykę i rozpocząć leczenie. U pacjentów, którzy otrzymują lub mają otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym należy przed rozpoczęciem leczenia zabiegowego w obrębie centralnego układu nerwowego starannie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.

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

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

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

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

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

Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dane kliniczne dotyczące dronedaronu 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 punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

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

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

Warfaryna

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 pospolitego) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4.

Inne leczenie skojarzone

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

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 obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Stwierdzano częste działania niepożądane takie jak omdlenia i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

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

Tabelaryczne 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:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

częstość 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 (profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego (P-ŻChZZ), leczenie ŻŻG i profilaktyka nawrotowej ŻŻG i ZP (L-ŻŻG) oraz profilaktyka udaru i

zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (SPAF))

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, omdlenie	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy		
Zaburzenia oka			
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)			
Zaburzenia serca			
Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe			
Niedociśnienie tętnicze, krwihak			Wytworzenie tętniaka rzekomego po zabiegu przezskórnym*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Krwioplucie		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z dziąseł i krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Suchość 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	Pokrzywka, krwotok skórny i podskórny		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból kończyny ^A	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym 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 zlokalizowany ^A		
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Zwiększenie stężenia sprężonej 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			

A: obserwowane w P-ŻChZZ; po dużych zabiegach ortopedycznych w obrębie kończyn dolnych

B: obserwowane w L-ŻŻG jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie Xarelto może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym 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 niekontrolowanym 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.

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 supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

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

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochoдную 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 żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowi tętnicy płucnej (ZTP) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych. W kontrolowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy programu RECORD brało udział ponad 9 500 pacjentów (u 7 050 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu biodrowego, u 2 531 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu kolanowego).

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

We wszystkich trzech badaniach klinicznych III fazy (patrz tabela 3), rywaroksaban znamienne zmniejszał częstość występowania wszystkich przypadków ŻChZZ (jakakolwiek zidentyfikowana flebograficznie lub objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon) oraz ciężkiej ŻChZZ (proksymalna ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon związany z ŻChZZ), czyli, określonych przed rozpoczęciem badań, pierwszorzędowego oraz głównego drugorzędowego punktu końcowego do oceny skuteczności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach klinicznych częstość występowania objawowej ŻChZZ (objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP oraz zgon związany z ŻChZZ) była niższa u pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę. Dla głównego punktu końcowego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, wykazano porównywalną częstość występowania w grupie pacjentów przyjmujących 10 mg rywaroksabanu

w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 40 mg enoksaparyny.

Tabela 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.

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 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max} . Rywaroksaban, dla dawki w postaci tabletki 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%).

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu,

w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.

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

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono 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 żyłnej 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 toksycznego wpływu na reprodukcję 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 mikrokryształiczna
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 lub blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze, w tekturowych pudełkach zawierających 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek.
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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2012

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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 niedokrwienności w wywiadzie.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG 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 ZZG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

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

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

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki okres leczenia (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 ZZG 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 zalecane dawkowanie 15 mg dwa razy na dobę.

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (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 INR wynosi $\leq 3,0$.

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

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru 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 jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.

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

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto

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

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
Do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG 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 ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa 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).

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 znacznego ryzyka poważnych krwawień takie jak 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 żyłaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyna niefrakcjonowana, heparyna o małej masie cząsteczkowej (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodne heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran, apiksaban, itp.) z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na rywaroksaban (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.

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 mogłyby 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 to poziom rywaroksabanu mierzony skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocny 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 klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu

krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy 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
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie

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 punkty 5.1. i 5.2)

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 osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

Podanie rywaroksabanu jednocześnie z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg 2 razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz do 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max})

rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów, którzy w tym samym czasie przyjmują leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy. Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

Leki przeciwzakrzepowe

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi

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

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

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

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

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 endogenne potencjały trombiny był addytywny.

Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i

HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.

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

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

Induktory CYP3A4

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

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa 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 obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 dobową i czas trwania leczenia w badaniach fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopastyce 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 ZZG, 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 zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg poza tym kwas acetylosalicylowy lub kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

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 alopastyce 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 ZZG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZZG 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:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Częstość 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, krwihak			
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 zlokalizowany ^A	
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

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

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnym)

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

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 supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

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

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

Mechanizm działania

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZZG i 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 klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

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

Wartości INR, pośród pacjentów ramienia warfaryny, mieściły się w przedziale terapeutycznym (2,0-3,0) średnio w 55% czasu jej przyjmowania (mediana 58%; przedział międzykwartylowy 43-71). Przy podziale ośrodków na równe kwartyle ($p = 0,74$ dla interakcji) ze względu na poziom kontroli TTR (Time In Target INR Range [odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym] 2,0-3,0), efekt działania rywaroksabanu nie różnił się pomiędzy kwartylami. W obrębie 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 nie dotycząca OUN	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117

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, zatorowość obwodowa nie dotycząca OUN i zgon z przyczyn naczyniowych	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Udar, zatorowość obwodowa nie dotycząca 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 nie dotycząca 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 ZZG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZZG i 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 ŻŻG było badanych w celu leczenia ŻŻG i profilaktyki nawrotowej ŻŻG 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 ŻŻG 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 ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1 197 pacjentów z ŻŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ŻŻG 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 ŻŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończoną zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończoną zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein DVT (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędowego kryterium skuteczności ($p < 0,0001$ (test równoważności); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test nadrzędności)). Określona wstępnie korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,67 (95% CI = 0,47-0,95), nominalna wartość $p = 0,027$ na korzyść rywaroksabanu. Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 60,3% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 189 dni oraz przez 55,4%, 60,1% i 62,8% czasu odpowiednio dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy. W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0) 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 ŻŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

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

Wskaźniki częstości występowania dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) były nieznacznie mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% (249/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% (274/2405)). Wskaźniki częstości występowania dla drugorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) były mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (1,1% (26/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (2,2% (52/2405)) ze współczynnikiem ryzyka 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 ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	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 ŻŻG 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 ŻŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ŻŻG	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 $p = 0,0244$).

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni

na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT. Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

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

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

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

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, 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 toksycznego wpływu na reprodukcję 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 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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2012

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Brązowoczerwone, okrągłe 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 niedokrwienności w wywiadzie.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG 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 ZZG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

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

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

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótki okres leczenia (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 ZZG 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 INR wynosi $\leq 3,0$.

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

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru 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 jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.

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

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na produkt Xarelto

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

Zmiana leczenia produktem Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
- Do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG 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 ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa 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).

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 znacznego ryzyka poważnych krwawień takie jak 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, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

Jednoczesne leczenie z innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyna niefrakcjonowana, heparyna o małej masie cząsteczkowej (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodne heparyny

(fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran, apiksaban, itp.) z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na rywaroksaban (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.

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 mogłyby 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 to poziom rywaroksabanu mierzony skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocny 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 klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ),

kwas acetylosalicylowy 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
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego
- retinopatią naczyniową
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

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 punkty 5.1. i 5.2)

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 osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

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

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

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

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

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

Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dane kliniczne dotyczące dronedaronu 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 kłpidogrelu (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 pospolitego) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie silne induktory CYP3A4.

Inne leczenie skojarzone

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xarelto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 dobową i czas trwania leczenia w badaniach fazy III

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
Profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotów ZZG i 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 zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 255	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg poza tym kwas acetylosalicylowy lub kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu

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 ZZG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZZG 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:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Częstość 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, krwiał			
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	Żółtaczk	

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 krwimocz 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 zlokalizowany ^A	
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

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

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnym)

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

Postępowanie w przypadku krwawienia

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwwzakrzepowe, kod ATC: B01AX06

Mechanizm działania

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZZG, 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 stężenia 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 klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.

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

Xarelto był równoważny warfarynie w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z udaru mózgu i zatorowości systemowej poza OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania otrzymujących leczenie, udar bądź zatorowość systemowa wystąpiła 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 ZZG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych Xarelto został opracowany w celu wykazania skuteczności produktu Xarelto w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZZG i 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 ŻŻG było badanych w celu leczenia ŻŻG i profilaktyki nawrotowej ŻŻG 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 ŻŻG 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 ŻŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 i 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza.

W początkowym leczeniu ostrej ZP, 15 mg rywaroksabanu było podawane dwa razy na dobę przez trzy tygodnie. Następnie 20 mg rywaroksabanu raz na dobę.

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

W badaniu Einstein Extension 1 197 pacjentów z ŻŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ŻŻG 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 ŻŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończoną zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończoną 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 $p = 0,027$ 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 ŻŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ŻŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

* $p < 0,0001$ (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (nadrzędność)

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

Wskaźniki częstości występowania dla pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia) były nieznacznie mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (10,3% (249/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (11,4% (274/2405)). Wskaźniki częstości występowania dla drugorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia) były mniejsze w grupie leczonej rywaroksabanem (1,1% (26/2412)) niż w grupie leczonej enoksaparyną/VKA (2,2% (52/2405)) ze współczynnikiem ryzyka 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 ŻŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ŻŻG	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 ŻŻG 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 ŻŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Objawowa ZP i ŻŻG	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 $p = 0,0244$).

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Różnice w masie ciała

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalenie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni

na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT. Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

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

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

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

Dane farmakokinetyczne u pacjentów

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD), pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w osoczu i kilkoma farmakodynamicznymi (PD) punktami końcowymi (hamowanie czynnika Xa, PT, APTT, HepTest), oceniano w szerokim zakresie dawek (5-30 mg dwa razy na dobę). Zależność między stężeniem rywaroksabanu, a aktywnością czynnika Xa najlepiej opisywał model E_{max} . Dla PT, zwykle lepszy był model odcięcia liniowego. W zależności od tego, jaki odczynnik zastosowano do określenia PT, otrzymywano znaczące różnice w nachyleniu krzywej. Po zastosowaniu odczynnika Neoplastin, 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 toksycznego wpływu na reprodukcję 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 (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących 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 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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2012

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**

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

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

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

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

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

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

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

PSUR

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

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

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

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

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

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

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

Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:

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

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

- Szczegóły dotyczące populacji potencjalnie narażonej na 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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
Rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda 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

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****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 z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xarelto 10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****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 z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Xarelto 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki
Rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO 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

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

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 biorecze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xarelto 15 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****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 biorecze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Xarelto 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
EU/1/08/472/018 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/472/019 98 tabletek powlekanych
EU/1/08/472/020 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/08/472/021 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

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 z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Xarelto 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POJEDYNCZE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****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 z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE (10 X 1 TABLETEK) 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 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:

Pieczętka 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.
- Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek innego leku.
- 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 jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia.

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

- ból,

- obrzęk lub dyskomfort,
- ból głowy, zawroty głowy lub osłabienie,
- nadmierna skłonność do powstania siniaków, krwawienia z nosa, krwawienia dziąseł oraz krwawienia ze skaleczeń, które nie ustają przez długi czas,
- krwawienie miesiączkowe lub krwawienie z pochwy o większym nasileniu niż normalnie,
- 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 15 mg i 20 mg trzeba przyjmować z jedzeniem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

Rywaroksaban

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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU XARELTO

Kiedy nie przyjmować leku Xarelto

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

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

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**
 - **zaburzenia krzepnięcia krwi,**
 - **bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi,** które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków
 - **czynne lub ostatnio przebyta choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy**

- **choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia)**
- **przebyte ostatnio krwawienie w obrębie mózgu** (krwawienie wewnątrzczaszkowe lub śródmózgowe)
- **problemy dotyczące naczyń krwionośnych w mózgu lub kręgosłupie**
- **przebyte ostatnio zabieg chirurgiczny dotyczący mózgu, kręgosłupa lub oka.**
- **choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą** (rozstrzenie oskrzelowe) lub **wcześniejsze krwawienie z płuc**

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

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

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

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

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, itraconazol, 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, kłopidogrel 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.**

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

Jeśli lekarz uważa, że u pacjenta występuje podwyższone ryzyko rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, może on zastosować leczenie zapobiegające chorobie wrzodowej

- **Jeśli pacjent przyjmuje**

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

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

Xarelto z jedzeniem i piciem

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Xarelto zawiera laktozę.

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK XARELTO

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

Ile tabletek należy zażyć

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

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.

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

Kiedy zażyć lek Xarelto

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto

Jeżeli 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 ten 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 zdecydować 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)
- 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
- przyspieszone bicie serca
- obniżone ciśnienie tętnicze krwi (objawami mogą być zawroty głowy lub omdlenia po wstaniu)
- ogólne obniżenie siły i energii (osłabienie, zmęczenie), ból głowy, zawroty głowy, omdlenia
- wysypka, swędzenie skóry
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych, co może być widoczne w wynikach badania krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (*mogą wystąpić u 1 na 100 osób*)

- krwawienie do mózgu lub wewnątrz czaszki
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk
- pojawienie się krwi w płwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne
- złe samopoczucie
- suchość w jamie ustnej
- obrzęk miejscowy
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne
- pokrzywka
- zaburzenia czynności nerek lub wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)

- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

- krwawienie do mięśni
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką)

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

- zbieranie się krwi (*krwiak*) jako następstwo procedur wykonywanych podczas cewnikowania serca mającego na celu poszerzenie zwężonych tętnic wieńcowych (*tętniak rzekomy*)
- podwyższone ciśnienie w mięśniach nóg i rąk występujące po krwawieniu, co może prowadzić do bólu, obrzęku, zmiany odczuwania, drętwienia lub porażenia (*zespół ciasnoty przedziałów powięziowych po krwawieniu*)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu
-
- **Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

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

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

Tabletki znajdują się w blistrach zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierających po 5, 10 lub 30 tabletek powlekanych lub w blistrach perforowanych podzielnymi 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

lub

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

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

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

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

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

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

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

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

Lietuva

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

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: 10/2012

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

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Xarelto stosuje się u osób dorosłych, aby:

- **zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (*udar*) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie pacjenta**, jeśli u pacjenta występuje forma nieregularnego rytmu pracy serca zwana *migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową*.
- **leczyć zakrzepy krwi w żyłach w nogach (*zakrzepica żył głębokich*) 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 narządu prowadząca do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia**
- **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 żył lub tętnic.**
- **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**
 - **zaburzenia krzepnięcia krwi**
 - **przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi** (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna)
 - **bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi**, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków
 - **czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy**
 - **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**

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

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

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

Dzieci i młodzież

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

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 lek Xarelto 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 pospolitego**, lek ziołowy stosowany w depresji
 - **ryfampicynę**, która należy do grupy antybiotyków.

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Xarelto zawiera laktozę.

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK XARELTO

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z 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 w całości, najlepiej popijając wodą.
Lek Xarelto należy przyjmować w czasie jedzenia.

Kiedy zażyć lek Xarelto

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto

Jeżeli 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 ten 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, błądność, zawroty głowy, ból głowy, wystąpienie obrzęku o nieznanej przyczynie, duszność, ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa**, które mogą być oznakami krwawienia.

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

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

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 płwocinie (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 błądność 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*) jako następstwo procedur wykonywanych podczas cewnikowania serca mającego na celu poszerzenie zwężonych tętnic wieńcowych (*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

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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 pudełko, zawierających po 14, 28, 42 lub 98 tabletek powlekanych lub w blistrach podzielnym na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełko 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 pudełko, zawierających po 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub w blistrach podzielnym na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełko, 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

lub

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

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

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

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

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

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

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: 11/2012

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

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków