ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt Xarelto, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

- *OZW*

Pacjenci przyjmujący produkt Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA lub dawkę dobową 75 - 100 mg ASA oprócz dawki dobowej 75 mg klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny.

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

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

- *CAD/PAD*

Pacjenci przyjmujący produkt Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.

U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia.

- *OZW, CAD/PAD*

Jednoczesne podawanie z terapią przeciwpłytkową
U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej, należy przeanalizować, czy stosowanie produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwpłytkowego.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową badano u pacjentów

- po niedawno przebytym OZW w skojarzeniu z ASA plus klopidogrelem/tyklopidyną (patrz punkt 4.1) oraz
- po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem klopidogrelu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (*ang. INR - International Normalized Ratio*) mogą być nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.
Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR.
Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto
U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).
Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

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

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tabletek Xarelto 2,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie tabletek Xarelto 2,5 mg nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Tabletki można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.5 i 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca (patrz punkt 4.4).

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwpłytkowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz klopidogrel/tyklopidyna.
U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z ASA.
U pacjentów po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwpłytkową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem klopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej z klopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwpłytkowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane.

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

<u>Ryzyko krwotoku</u>
Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto, jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem jako dodatku do pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwpłytkowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu

mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

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

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt Xarelto należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Pacjenci leczeni produktem Xarelto i substancjami przeciwpłytkowymi powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

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

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

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW oraz CAD/PAD

- w wieku ≥75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia indywidualnie u każdego pacjenta.
- o mniejszej masie ciała (<60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną.
- u pacjentów z CAD i ciężką objawową niewydolnością serca. Wyniki badań wskazują, że korzyści leczenia rywaroksabanem u takich pacjentów mogą być mniejsze (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

Pacjenci z OZW

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

Pacjenci z CAD/PAD

Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebytym w ciągu ostatniego miesiąca udarze niedokrwiennym, niezatokowym (patrz punkt 4.3). Nie badano pacjentów po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u tych pacjentów należy unikać leczenia produktem Xarelto 2,5 mg.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może

powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki produktu Xarelto 2,5 mg i substancji przeciwpłytkowych w takich sytuacjach. Jak wskazano w „Wytycznych dla przepisujących lek Xarelto", należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.

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, 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P
Podanie rywaroksabanu jednocześnie z ketokonazolem (400 mg raz na dobę) lub rytonawirem (600 mg 2 razy na dobę) prowadziło do 2,6-/2,5-krotnego zwiększenia średniego AUC dla rywaroksabanu oraz do 1,7-/1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max}) rywaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić

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

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

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

<u>Leki przeciwzakrzepowe</u>
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).

<u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/inhibitory agregacji płytek krwi</u>
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano wydłużenia czasu krwawienia istotnego klinicznie. Tym niemniej, u niektórych pacjentów, może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych.
Po jednoczesnym podaniu rywaroksabanu oraz 500 mg kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych.
Zastosowanie klopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z rywaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa.

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	**Dowolne krwawienie**	**Anemia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A] trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy[A]		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A]			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat.
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej).
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia". Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 - 13 godzin (patrz punkt 5.2).
Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.
Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego środka prokoagulacyjnego , 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 leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie

zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania *OZW*

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

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

W porównaniu z placebo, rywaroksaban istotnie zmniejszył pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Korzyści

w redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego były powodowane zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Korzyści wystąpiły już we wczesnej fazie leczenia i utrzymywały się do jego zakończenia (patrz tabela 4 i wykres 1). Również pierwszy drugorzędowy punkt końcowy (zgon ze wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) był istotnie zmniejszony. Dodatkowa retrospektywna analiza wykazała nominalnie istotne zmniejszenie wskaźników częstości występowania zakrzepicy w stencie w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4). Wskaźniki częstości występowania dla głównego kryterium bezpieczeństwa stosowania (poważne krwawienia *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, ang. *non-CABG TIMI major bleeding events*) były wyższe u pacjentów leczonych rywaroksabanem niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 6). Jednak wskaźniki częstości występowania były zrównoważone między rywaroksabanem i placebo dla takich składowych jak śmiertelne krwawienia, niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi i zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia.

W tabeli 5 przedstawiono skuteczność kliniczną u pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Bezpieczeństwo w podgrupie pacjentów po PCI było porównywalne do ogólnego bezpieczeństwa stosowania.

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

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

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51 u pacjentów po PCI

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

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

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

** Nominalnie istotne

Tabela 6: Wyniki bezpieczeństwa badania fazy III ATLAS ACS 2 TIMI 51

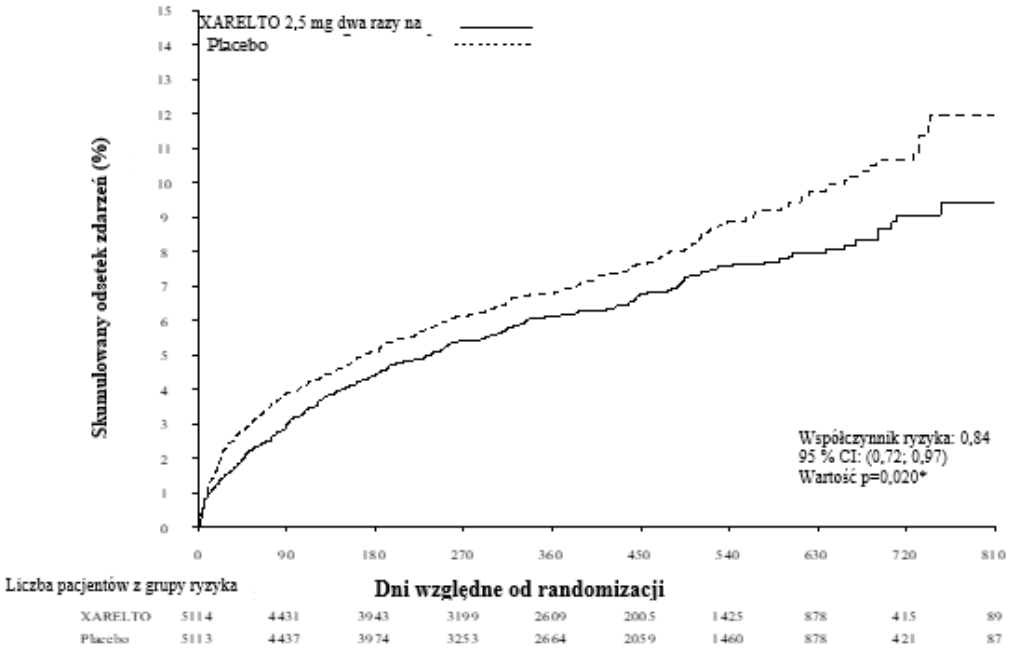
Populacja badana	**Pacjenci z przebytym niedawno ostrym zespołem wieńcowym [a)]**	
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, N=5115 n (%) Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p [b)]	Placebo N=5125 n (%)
Poważne krwawienie *TIMI* niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p=<0,001*	19 (0,4%)
Śmiertelne krwawienie	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p=0,450	9 (0,2%)
Objawowy krwotok śródczaszkowy	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p=0,037	5 (0,1%)
Niedociśnienie wymagające leczenia dożylnymi lekami inotropowymi	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Zabieg chirurgiczny z powodu trwającego krwawienia	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzja 4 lub więcej jednostek krwi przez okres 48 godzin	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populacja badana pod względem bezpieczeństwa stosowania, poddawana leczeniu

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

* statystycznie istotny

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



CAD/PAD

W badaniu fazy III COMPASS (27 395 pacjentów, 78,0% mężczyzn, 22,0% kobiet) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu rywaroksabanu w profilaktyce punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu u pacjentów z CAD lub objawową PAD obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Pacjenci byli objęci kontrolą przez okres czasu, którego mediana wynosiła 23 miesiące, i maksymalnie przez 3,9 lat.

Pacjentów, u których nie istniała stała potrzeba leczenia inhibitorami pompy protonowej, zrandomizowano do otrzymywania pantoprazolu lub placebo. Następnie wszystkich pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do otrzymywania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę/ASA 100 mg raz na dobę, do rywaroksabanu 5 mg dwa razy na dobę lub samego ASA 100 mg raz na dobę oraz odpowiadających im placebo.

Pacjenci z CAD mieli wielonaczyniową CAD i (lub) zawał mięśnia sercowego w wywiadzie. W przypadku pacjentów w wieku <65 lat wymagano obecności miażdżycy z zajęciem co najmniej dwóch łożysk naczyniowych lub występowania co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z PAD przebyli uprzednio interwencje, takie jak pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórną śródnaczyniową angioplastykę lub amputację kończyny lub stopy, w wyniku choroby naczyń tętniczych lub występowało u nich chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię wynoszącym <0,90 i (lub) istotne zwężenie tętnicy obwodowej lub przebyli uprzednio rewaskularyzację tętnicy szyjnej, lub występowało u nich bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej o ≥50%.

Kryteria wykluczenia obejmowały potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej lub terapii przeciwpłytkowej innej niż ASA, lub stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego oraz pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub niewydolnością serca z frakcją wyrzutową <30% lub klasą czynnościową III lub IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) lub jakimkolwiek udarem niedokrwiennym, niezatokowym w ciągu ostatniego miesiąca, lub z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie.

Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę był lepszy od ASA 100 mg w zmniejszaniu pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (patrz Tabela 7 i Wykres 2).

Występowało istotne zwiększenie w zakresie pierwszorzędowego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH) u pacjentów leczonych rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ASA 100 mg (patrz Tabela 8).

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności obserwowana korzyść ze stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę plus ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę wynosiła HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) u pacjentów w wieku ≥75 lat (zakres: 6,3% w porównaniu do 7,0%) oraz HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) u pacjentów w wieku <75 lat (3,6% w porównaniu do 5,0%). Dla poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH obserwowane zwiększenie ryzyka wynosiło HR 2,12 (95% CI 1,5-3,0) u pacjentów w wieku ≥75 lat (5,2% w porównaniu do 2,5%) i HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) u pacjentów w wieku <75 lat (2,6% w porównaniu do 1,7%).

Stosowanie pantoprazolu w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi u pacjentów bez klinicznej potrzeby stosowania inhibitora pompy protonowej, nie przyniosło żadnych korzyści w zapobieganiu zdarzeniom w górnym odcinku przewodu pokarmowego (tj. zdarzeniom złożonym z krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego i niedrożności lub perforacji górnego odcinka przewodu pokarmowego); częstość występowania zdarzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego wynosiła 0,39/100 pacjentolat w grupie pantoprazolu 40 mg raz na dobę i 0,44/100 pacjentolat w grupie placebo raz na dobę.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	**Pacjenci z CAD/PAD [a)]**					
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=9152**		**ASA 100 mg raz na dobę N=9126**			
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia	**KM %**	**Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**Wartość p [b)]**
Udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p=0,00004*
- Udaru mózgu	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p=0,00006
- Zawał mięśnia sercowego	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p=0,14458
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p=0,02053
Śmiertelność ze wszystkich przyczyn	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ostre niedokrwienie kończyny dolnej	22 (0, 2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

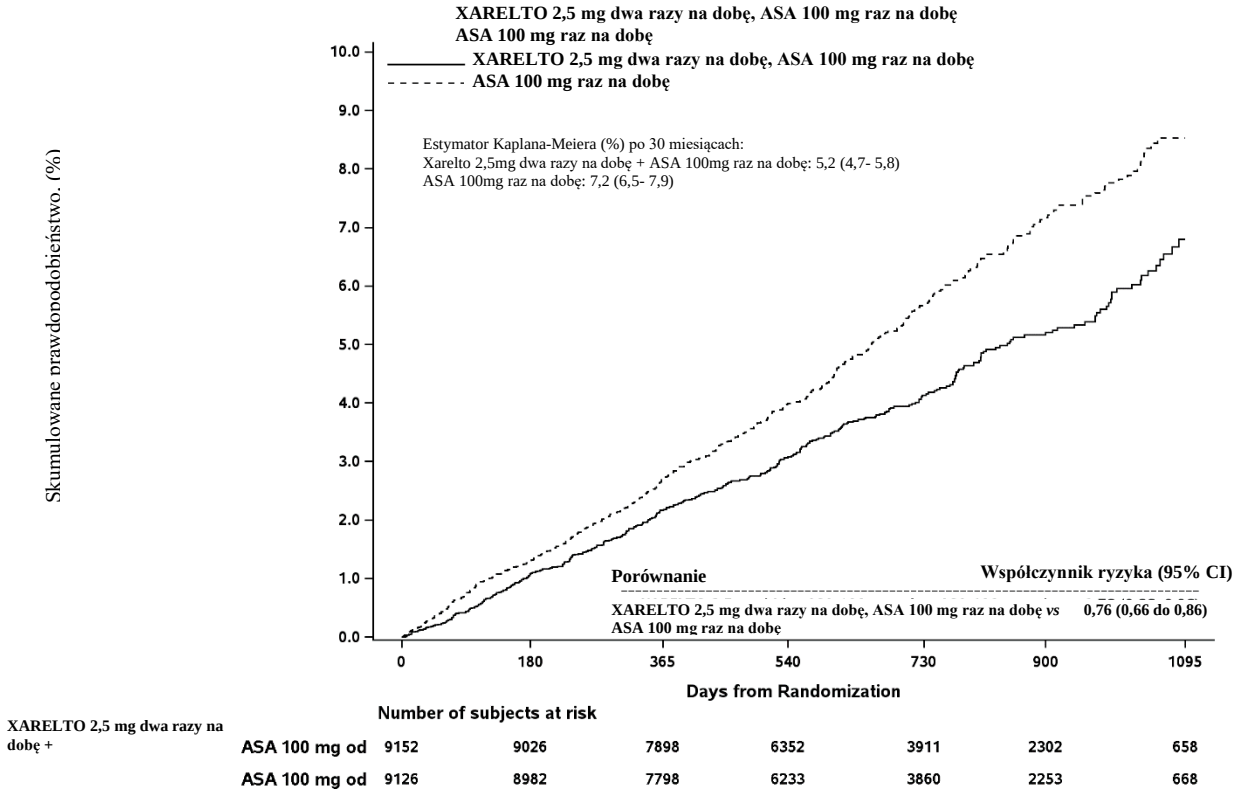
a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne
b) w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank
* Zmniejszenie w pierwszorzędowym punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.
CI: przedział ufności; KM %: estymator Kaplana-Meiera łącznego ryzyka częstości występowania obliczanego po 900 dniach,

Tabela 8: Wyniki bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III COMPASS

Populacja badana	**Pacjenci z CAD/PAD [a)]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 100 mg raz na dobę, N=9152 n (łączne ryzyko %)**	**ASA 100 mg raz na dobę N=9126 n (łączne ryzyko %)**	**Współczynnik ryzyka (95 % CI) wartość p [b)]**
Poważne krwawienia wg zmodyfikowanych wytycznych ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p<0,00001
- Śmiertelne krwawienie	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p=0,32164
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie (nieprowadzące do zgonu)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p=0,19679
- Krwawienie w polu operacyjnym wymagające ponownego zabiegu chirurgicznego (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p=0,65119
- Krwawienie prowadzące do hospitalizacji (nieprowadzące do zgonu, nie w ważnym narządzie, niewymagające ponownego zabiegu chirurgicznego)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p<0,00001
- Z pozostaniem na noc	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p<0,00001
- Bez pozostania na noc	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p=0,04983
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p<0,00001
Poważne krwawienie śródczaszkowe	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p=0,59858

a) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne
b) w porównaniu z ASA 100 mg; wartość p w teście Log-Rank
CI: przedział ufności; Łączne ryzyko: łączne ryzyko częstości występowania (estymator Kaplana-Meiera) po 30 miesiącach; ISTH: Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy

Wykres 2: Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) w badaniu COMPASS



CI: przedział ufności

<u>Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD</u>

W kluczowym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy III **VOYAGER PAD** 6 564 pacjentów po niedawno przebytym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe: rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę lub ASA 100 mg raz na dobę. Pacjentom wolno było dodatkowo otrzymywać standardową dawkę klopidogrelu raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu plus ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego, udarowi niedokrwiennemu, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostremu niedokrwieniu kończyn lub dużej amputacji z przyczyn naczyniowych u pacjentów po niedawno przebytym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej PAD. Włączono pacjentów w wieku ≥50 lat z udokumentowaną umiarkowaną do ciężkiej objawową miażdżycową PAD kończyny dolnej, za pomocą wszystkich następujących kryteriów: klinicznych (tj. ograniczenia czynnościowe), anatomicznych (tj. wynik badania obrazowego potwierdzający PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej) i hemodynamicznych (wskaźnik kostka-ramię [ang. *ankle-brachial-index,* ABI] ≤0,80 lub wskaźnik paluch-ramię [ang. *toe-brachial-index,* TBI] ≤0,60 w przypadku pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn lub ABI ≤0,85 lub TBI ≤0,65 w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn). Pacjenci, u których konieczne było stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej przez >6 miesięcy lub jakiejkolwiek dodatkowej terapii przeciwpłytkowej innej

niż ASA i klopidogrel, lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, oraz pacjenci z krwotokiem śródczaszkowym, udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie, lub pacjenci z eGFR <15 ml/min zostali wykluczeni.
Średnia czasu trwania obserwacji wynosiła 24 miesiące, a maksymalny czas trwania obserwacji wynosił 4,1 roku. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat, a 17% populacji pacjentów była w wieku >75 lat. Mediana czasu od wskaźnikowego zabiegu rewaskularyzacji do rozpoczęcia leczenia wynosiła 5 dni w populacji ogólnej (6 dni po rewaskularyzacji chirurgicznej i 4 dni po rewaskularyzacji śródnaczyniowej, w tym zabiegach hybrydowych). Ogółem 53,0% pacjentów otrzymało krótkotrwałą terapię podstawową klopidogrelem, przy czym mediana czasu trwania wynosiła 31 dni. Zgodnie z protokołem badania leczenie można było rozpocząć możliwie jak najszybciej, ale nie później niż 10 dni od udanego zabiegu rewaskularyzacji i po osiągnięciu hemostazy.
Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę wykazywał nadrzędność w zmniejszaniu pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego niedokrwienia kończyn i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych w porównaniu z samym ASA (patrz tabela 9).
Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania obejmującego zdarzenia dużego krwawienia *TIMI* zwiększyła się u pacjentów leczonych rywaroksabanem i ASA, przy czym nie obserwowano wzrostu krwawień prowadzących do zgonu lub krwotoków wewnątrzczaszkowych (patrz tabela 10).
Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności badano w z góry zdefiniowanej kolejności hierarchicznej (patrz tabela 9).

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności z badania fazy III VOYAGER PAD

Populacja badana	**Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD [a)]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3286 n (łączne ryzyko %)[c)]**	**ASA 100 mg raz na dobę N=3278 n (łączne ryzyko %)[c)]**	**Współczynnik ryzyka (95% CI) [d)]**
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96) p=0,0043 [e)]***
- Zawał mięśnia sercowego	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Udar niedokrwienny	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ostre niedokrwienie kończyn [f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Duża amputacja z przyczyn naczyniowych	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności			
Nieplanowany zabieg rewaskularyzacji kończyny indeksowanej z powodu nawracającego niedokrwienia kończyn	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p=0,0140 [e)]*
Hospitalizacja z powodu choroby tętnic wieńcowych lub obwodowych (dowolna kończyna dolna) o charakterze zakrzepowym	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p<0,0001 [e)]*
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Zdarzenia ŻChZZ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem, analizy główne; oceniane przez niezależną komisję rozstrzygającą

[b)] punkt końcowy złożony z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i nieznana przyczyna zgonu), ostrego niedokrwienia kończyny i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych

[c)] uwzględniane jest tylko pierwsze wystąpienie zdarzenia objętego złożonym punktem końcowym podlegającego analizie w zakresie danych pochodzących od uczestnika

[d)] Współczynnik ryzyka (95% CI) określano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu, z leczeniem jako jedyną współzmienną.

[e)] Jednostronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu z leczeniem jako czynnikiem.

[f)] ostre niedokrwienie kończyny jest definiowane jako nagłe istotne zmniejszenie perfuzji krwi w kończynie, z nowym deficytem tętna lub wymagające interwencji leczniczej (np. leczenie trombolityczne lub trombektomia, lub pilna rewaskularyzacja) i prowadzące do hospitalizacji

* Zmniejszenie w punkcie końcowym skuteczności było statystycznie lepsze.

CI: przedział ufności

Tabela 10: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III VOYAGER PAD

Populacja badana	**Pacjenci po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD** [a)]		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę N=3256 n (łączne ryzyko %)**[b)]	**ASA 100 mg raz na dobę N=3248 n (łączne ryzyko %)**[b)]	**Współczynnik ryzyka (95% CI)** [c)] **wartość p** [d)]
Poważne krwawienie *TIMI* (związane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego / niezwiązane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p=0,0695
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Krwawienie śródczaszkowe	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Jawne krwawienie związane ze spadkiem Hb ≥5 g/dl / Hct ≥15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p=0,0068
- Śmiertelne krwawienie	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Krwawienie objawowe w ważnym narządzie, nieprowadzące do zgonu	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Istotne klinicznie inne niż poważne krwawienie wg wytycznych ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

[a)] Populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania (wszyscy uczestnicy, których poddano randomizacji i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
[b)] n = liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia, N = liczba uczestników obciążonych ryzykiem, % = 100 * n/N, n/100 pacjentolat = stosunek liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia incydentalne / łączny czas obciążenia ryzykiem
[c)] Współczynnik ryzyka (95% CI) określano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu, z leczeniem jako jedyną współzmienną.
[d)] Dwustronną wartość p oceniano w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie rodzaju zabiegu i stosowania klopidogrelu, z leczeniem jako czynnikiem.

CAD i niewydolność serca

Do badania **COMMANDER HF** włączono 5022 pacjentów z niewydolnością serca i istotną chorobą wieńcową (CAD) po hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HF), których przydzielono w sposób losowy do jednej z dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio: rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (N=2507) lub pasujące do niego placebo (N=2515). Ogółem, mediana okresu leczenia lekiem badanym wynosiła 504 dni.
U pacjentów musiała występować objawowa HF od co najmniej 3 miesięcy i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosząca ≤40% w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania. Wyjściowo mediana frakcji wyrzutowej wynosiła 34% (IQR: 28%-38%), a 53% pacjentów należało do klasy III lub IV wg NYHA.

Podstawowa analiza skuteczności (tj. złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2x/dobę a grupą otrzymującą placebo, gdzie HR=0,94 (95% CI 0,84-1,05), p=0,270. W przypadku zgonów z dowolnej przyczyny nie stwierdzono różnicy pomiędzy rywaroksabanem a placebo pod względem liczby zdarzeń (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98, 95% CI: od 0,87 do 1,10; p=0,743). W przypadku zawału mięśnia sercowego odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat (rywaroksaban vs. placebo) wynosił 2,08 vs. 2,52 (HR: 0,83, 95% CI: od 0,63 do 1,08; p=0,165), a w przypadku udaru mózgu odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat wynosił 1,08 vs. 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: od 0,47 do 0,95; p=0,023). Główny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa (tj. złożony punkt końcowy obejmujący krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do krytycznego dla życia narządu związane z ryzykiem trwałej niepełnosprawności) wystąpił odpowiednio u 18 (0,7%) pacjentów w grupie leczonej rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie oraz u 23 (0,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR=0,80; 95% CI: 0,43-1,49; p=0,484). Odnotowano istotny statycznie wzrost przypadków poważnego krwawienia wg ISTH w grupie stosującej rywaroksaban w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek zdarzeń na 100 pacjentolat: 2,04 vs. 1,21, HR: 1,68; 95% CI: od 1,18 do 2,39; p=0,003).
U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca efekty leczenia w podgrupie badania COMPASS były podobne do wyników obserwowanych dla całej badanej populacji (patrz punkt dotyczący CAD/PAD).

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}. Tabletki rywaroksabanu 2,5 mg i 10 mg można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.
Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania

dawki. Jest to bardziej wyraźne na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek
Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

<u>Dane farmakokinetyczne u pacjentów</u>
U pacjentów przyjmujących rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów z OZW średnia geometryczna stężenia (90% przedział ufności) w 2 do 4 godzin oraz około 12 godzin po podaniu (w przybliżeniu stanowiące maksymalne i minimalne stężenia w przedziale dawki) wynosiła odpowiednio 47 (13 - 123) i 9,2 (4,4 - 18) µg/l.

<u>Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna</u>
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 określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniach OZW i CAD/PAD.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (2910)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 lub 196 tabletek powlekanych w blistrach z folii PP/Aluminium.
Pudełka tekturowe zawierające 10 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Opakowania zbiorcze zawierające 10 opakowań po 10 x 1 (100 tabletek powlekanych) w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.
Butelka HDPE z zakrętką z PP zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Żywienie dojelitowe nie jest wymagane bezpośrednio po podaniu tabletek 2,5 mg.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Jasnoczerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „10” i trójkątem z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
Zalecana dawka to 10 mg rywaroksabanu przyjmowanego doustnie, raz na dobę. Początkową dawkę należy przyjąć w ciągu 6 do 10 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem utrzymanej hemostazy.

Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które to jest uzależnione od rodzaju zabiegu ortopedycznego.
- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni.
- U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie.

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

Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP

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

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

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

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

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

Aby wspomóc zmianę dawkowania z 15 mg na 20 mg po 21 dniu, dostępne jest opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZŻG/ZP.

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

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę 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 na ZŻG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤2,5.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą

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

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto
U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

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

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

- W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

- W leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP, u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania zalecanej dawki (patrz punkt 5.2)
  U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
  Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

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 ani skuteczności tabletek Xarelto 10 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie tabletek Xarelto 10 mg nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2).
Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł,

przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących Xarelto leczenie profilaktyczne ŻChZZ po przebytej planowanej angioplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6 krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min), otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi produkt Xarelto należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

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

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.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2).

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

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej innych niż planowa aloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego.
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Xarelto, 10 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0- 3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0- 3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12),

podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.
Jeśli wymagane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP.	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z	31 miesięcy

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Łączna dawka dobowa	Maksymalny czas trwania leczenia
		klopidogrelem lub tyklopidyną	
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	Dowolne krwawienie	Anemia
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.

Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w poniższej Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania.

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

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

Często	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A], trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Obrzęk miejscowy		
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A]			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

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

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

C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia". Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksenatu alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 - 13 godzin (patrz punkt 5.2).
Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia,

podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka, 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 leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów poddanych dużym zabiegom ortopedycznym, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 2 do 4 godzin po przyjęciu tabletki rywaroksabanu (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) uzyskano wartości od 13 do 25 sekund (wyjściowe wartości przed operacją 12 do 15 sekund).
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny

(patrz punkt 4.9).
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
Program badań klinicznych został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowi tętnicy płucnej (ZTP) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych. W kontrolowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy programu RECORD brało udział ponad 9 500 pacjentów (u 7 050 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu biodrowego, u 2 531 wykonano zabieg całkowitej aloplastyki stawu kolanowego).
Rywaroksaban, którego podawanie w dawce 10 mg raz na dobę rozpoczynano po upływie przynajmniej 6 godzin od zabiegu operacyjnego, był porównywany z enoksaparyną, której stosowanie w dawce 40 mg raz na dobę rozpoczynano na 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym.
We wszystkich trzech badaniach klinicznych III fazy (patrz tabela 4), rywaroksaban znamiennie zmniejszał częstość występowania wszystkich przypadków ŻChZZ (jakakolwiek zidentyfikowana flebograficznie lub objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon) oraz ciężkiej ŻChZZ (proksymalna ZŻG, niezakończony zgonem ZTP i zgon związany z ŻChZZ), czyli, określonych przed rozpoczęciem badań, pierwszorzędowego oraz głównego drugorzędowego punktu końcowego do oceny skuteczności. Ponadto, we wszystkich trzech badaniach klinicznych częstość występowania objawowej ŻChZZ (objawowa ZŻG, niezakończony zgonem ZTP oraz zgon związany z ŻChZZ) była niższa u pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami stosującymi enoksaparynę. Dla głównego punktu końcowego do oceny bezpieczeństwa, czyli ciężkich krwawień, wykazano porównywalną częstość występowania w grupie pacjentów przyjmujących 10 mg rywaroksabanu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 40 mg enoksaparyny**.**

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

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

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

W uzupełnieniu programu III fazy RECORD przeprowadzono porejestracyjne, nieinterwencyjne, otwarte, kohortowe badanie (XAMOS) w grupie 17 413 pacjentów poddawanych dużym operacjom

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

Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.
Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

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

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

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

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

Badania Einstein DVT, PE i Extension wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonej zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3 396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonej zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Rywaroksaban 20 mg raz no dobę i rywaroksaban 10 mg raz na dobę porównano z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem.

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

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

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

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

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA
***** p <0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność)

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

ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

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

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

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

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

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

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661-1,186)

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

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

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

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę
***** p <0,0001 (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 9) zarówno Rywaroksaban 20 mg i 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych produktem rywaroksabanem 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107	Rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1 127	ASA 100 mg raz na dobę N=1 131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p<0,001(nadrzędność) rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20–0,59).
** p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,26 (0,14–0,47).
[+] Rywaroksaban20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominalna).
[++] Rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominalna).

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawienia wyników badań dla produktu Xarelto we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie od 2 do 4 godzin po podaniu tabletki. Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}. Rywaroksaban, dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku. Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki. Jest to bardziej widoczne w stanie na czczo niż po posiłku. Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%, z wyjątkiem dnia zabiegu chirurgicznego i dnia następnego, kiedy zmienność w wartościach ekspozycji jest wysoka (70%).

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

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

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek
Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu profilaktyki pierwotnej ŻChZZ.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (2910)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające 5, 10, 14, 28, 30 lub 98 tabletek powlekanych w blistrach z folii PP/Aluminium.
Pudełka tekturowe zawierające 10 x 1 lub 100 x 1tabletek powlekanych w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Opakowania zbiorcze zawierające 10 opakowań po 10 x 1 (100 tabletek powlekanych) w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Pudełko tekturowe zawierające 5, 10 lub 30 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.
Butelka HDPE z zakrętką z PP zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Żywienie dojelitowe nie jest wymagane bezpośrednio po podaniu tabletek 10 mg.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne 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.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

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

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

Aby wspomóc zmianę dawkowania z 15 mg na 20 mg po 21 dniu, dostępne jest opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZŻG/ZP.

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

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę 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.

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Leczenie produktem Xarelto u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Dawkę dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała.
- Masa ciała 30-50 kg:
  zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Masa ciała 50 kg lub więcej:
  zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

Leczenie dzieci i młodzieży należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć maksymalnie do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia.
Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
- Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi ≤3,0.
- Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤2,5.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.
Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież:
Dzieci zmieniające leczenie z produktu Xarelto na VKA muszą kontynuować przyjmowanie produktu Xarelto przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu Xarelto. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu Xarelto i VKA, aż INR będzie ≥2,0. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto
U pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Przerwać stosowanie produktu Xarelto i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

- Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
  Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

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

Dzieci i młodzież
- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-≤80 ml/min/1,73 m^2): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2): Produkt Xarelto nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2).
Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

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

Pacjenci poddawani kardiowersji
Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Xarelto u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy

kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie Xarelto należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali Xarelto zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI - percutaneous coronary intervention) z założeniem stentu
Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg Xarelto raz na dobę (lub 10 mg Xarelto raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12 przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania
Dorośli
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg
Produkt leczniczy Xarelto jest przeznaczony do podania doustnego.
Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin.

Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie.

Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki.

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować produkt Xarelto w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.
Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne.
Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

Dzieci i młodzież
Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 5.1). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem.

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).
Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (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 lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci z chorobą nowotworową
Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek
Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest

danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu
Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie.

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.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg w takich sytuacjach.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.
Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu Xarelto nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

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, 15 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Dla dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4.

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

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

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,03,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,03,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne

wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ rywaroksaban ma minimalny wpływ na to badanie w tym punkcie czasowym
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP.	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu.
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	**Dowolne krwawienie**	**Anemia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A], trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy[A]		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A],			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat.
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.
U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia". Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supraterapeutycznych u dzieci.
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu u dorosłych, ale nie jest ustalony u dzieci (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 - 13 godzin u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.
Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego środka prokoagulacyjnego , 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 leczniczych u dorosłych i u dzieci przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u dorosłych przyjmujących rywaroksaban. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tych leków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresy u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 25 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki

II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
PT (odczynnik Neoplastin), aPTT i badanie anty-Xa (przy użyciu skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa z nachyleniem bliskim 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z większymi lub mniejszymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepliwości. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być mierzone skalibrowanymi testami ilościowymi anty-Xa w µg/l (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci, patrz tabela 13 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do ilościowego oznaczania stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględniać dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu dla zdarzeń dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu 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 rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.
34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwarytmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban 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 4.
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 5).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a]		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 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 5: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

Populacja badana	Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a)]		
Dawka terapeutyczna	Rywaroksaban 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

Poza badaniem III fazy, ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, porejestracyjne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem pojedynczej grupy badanej i metody otwartej próby (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średnie wyniki CHADS2 i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu

ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Przypadki dużego krwawienia wystąpiły ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjento-lat. Krwotok zakończony zgonem zgłoszono ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,2 na 100 pacjento-lat, a krwawienie śródczaszkowe ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,4 na 100 pacjento-lat. Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,8 na 100 pacjento-lat.
Te obserwacje poczynione w warunkach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Wskaźnik zdarzeń dla udaru niedokrwiennego wynosił 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) na 100 pacjento-lat. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) dla innych krwawień.

Pacjenci poddawani kardiowersji
Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie rozpoznawcze z zaślepioną oceną punktu końcowego (badanie X-VERT) zostało przeprowadzone na 1504 pacjentach (poprzednio otrzymujących lub nie otrzymujących doustnych leków przeciwzakrzepowych) z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przewidzianych do kardiowersji, miało na celu porównanie skuteczności rywaroksabanu z VKA w dostosowanej dawce (randomizacja 2:1) w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosowano strategie kardiowersji na podstawie wyniku TEE (1-5 dni leczenia wstępnego) lub kardiowersji tradycyjnej (co najmniej trzy tygodnie leczenia wstępnego). Zdarzenia z zakresu pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (udar dowolnego rodzaju, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpiły u 5 (0,5 %) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban (n=978) oraz u 5 (1,0 %) pacjentów w grupie otrzymującej VKA (n=492; RR 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Zdarzenia z zakresu głównego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpiły odpowiednio u 6 (0,6 %) i 4 (0,8 %) pacjentów z grupy otrzymującej rywaroksaban (n=988) i VKA (n=499) (RR 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; populacja bezpieczeństwa). To badanie rozpoznawcze wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo między grupami otrzymującymi rywaroksaban i VKA w kontekście kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu
Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) zostało przeprowadzone z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani byli PCI z założeniem stentu z powodu pierwotnych zmian miażdżycowych w celu porównania bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia rywaroksabanem oraz jednego VKA. Pacjenci byli losowo przydzielani w schemacie 1:1:1 na okres 12 miesięcy leczenia. Pacjenci z wywiadem udaru lub TIA zostali wykluczeni.
Pierwsza grupa otrzymywała 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 ml/min) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12. Druga grupa otrzymywała 2,5 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę razem z podwójną terapią przeciwpłytkową (DAPT, np. klopidogrel 75 mg [lub inny inhibitor P2Y12] w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego [ASA]) przez 1, 6 lub 12 miesięcy a następnie 15 mg rywaroksabanu (lub 10 mg u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 ml/min) raz na dobę z w skojarzeniu z małą dawką ASA. Trzecia grupa otrzymywała dostosowaną dawkę VKA razem z DAPT przez okres 1,6 lub 12 miesięcy a następnie dostosowaną dawkę VKA w skojarzeniu z małą dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie incydenty krwawień, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1,

grupie 2 i grupie 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001 odpowiednio).
Drugorzędowy punkt końcowy (połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczące zmniejszenie istotnych klinicznie incydentów krwawień w porównaniu do schematu VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową którzy poddani zostali PCI z założeniem stentu.
Podstawowym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące skuteczności (w tym zaburzenia zakrzepowo-zatorowe) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.
Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

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

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

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

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

Badania Einstein DVT, PE i Extension wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonej zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3 396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonej zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności

od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Rywaroksaban 20 mg raz no dobę i rywaroksaban 10 mg raz na dobę porównano z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem.

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

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

Tabela 6: 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	Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 731	Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 718
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność).

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 7) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędnego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość p p=0,275). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który

wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

Tabela 7: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein PE

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

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

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

Tabela 8: Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein DVT i Einstein PE

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

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661 – 1,186).

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 9) 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 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Extension

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 10) zarówno rywaroksaban 20 mg i 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 10: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej		
Dawkowanie	Rywaroksaban 20 mg raz na dobę N=1 107	rywaroksaban 10 mg raz na dobę N=1 127	ASA 100 mg raz na dobę N=1 131
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p<0,001(nadrzędność) rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] Rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominalna)
[++] Rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominalna)

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Dzieci i młodzież
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych zbadano łącznie 727 dzieci z potwierdzoną ostrą ŻChZZ, spośród których 528 otrzymywało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do poiniżej wieku 18 lat prowadziło do ekspozycji na rywaroksaban podobnej do tej obserwowanej u dorosłych pacjentów z ZŻG, leczonych 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, jak potwierdzono w badaniu fazy III (patrz punkt 5.2).

Badanie fazy III EINSTEIN Junior było randomizowanym, przeprowadzanym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat) z potwierdzoną ostrą ŻChZZ. 276 dzieci było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat i 54 dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Wskaźnikową ŻChZZ sklasyfikowano jako ŻChZZ związaną z centralnym cewnikiem żylnym (ŻChZZ związana z CVC ang. *central venous catheter*; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie komparatora), zakrzepica zatok żylnych mózgu (, CVST ang. cerebral vein and sinus thrombosis; 74/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie komparatora) i wszystkie pozostałe, łącznie z ZŻG i ZP (ŻChZZ inna niż związana z CVC; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie komparatora). Najczęściej występującą postacią wskaźnikowej zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat była ŻChZZ inna niż związana z CVC u 211 (76,4%), u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat i w wieku od 2 do mniej niż 6 lat była CVST odpowiednio u 48 (47,5%) i 35 (50,7%), a u dzieci w wieku poniżej 2 lat była ŻChZZ związana z CVC u 37 (68,5%). W grupie rywaroksabanu nie było dzieci < 6 miesiąca z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (13 pacjentów w grupie rywaroksabanu i 9 pacjentów w grupie komparatora).

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie dawkami terapeutycznymi UFH (ang. *unfractionated heparyn*) , LMWH (ang. *low molecular weight heparin*) lub fondaparynuksem przez co najmniej 5 dni oraz zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania dostosowanych do masy ciała dawek rywaroksabanu lub grupy produktu porównawczego (heparyny, VKA) na główny okres leczenia w ramach badania wynoszący 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC). Na zakończenie głównego okresu leczenia w ramach badania powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe, które wykonano w punkcie początkowym, jeśli było to klinicznie

wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ. Pierwszorzędowym kryterium bezpieczeństwa stosowania był złożony punkt końcowy poważnych i istotnych klinicznie innych niż poważne krwawień (ang. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Wszystkie kryteria skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były oceniane centralnie przez niezależną komisję, zaślepioną w zakresie przydziału leczenia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są przedstawione w tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawrotowa ŻChZZ wystąpiła w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 5 z 165 pacjentów. Złożony punkt końcowy poważnego krwawienia i CRNMB zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych produktem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (objawowa nawrotowa ŻChZZ plus poważne krwawienia) zgłoszono w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja liczby zakrzepów w powtórnym badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów z grupy otrzymującej produkt porównawczy. Wyniki te były ogólnie podobne wśród grup wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z dowolnym krwawieniem pojawiającym się w trakcie leczenia, natomiast w grupie otrzymującej produkt porównawczy 45 (27,8%).

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

Zdarzenie	**Rywaroksaban N=335***	**Produkt porównawczy N=165***
Nawrotowa ŻChZZ (pierwszorzędowe kryterium skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie w powtórnym badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie + brak zmian w powtórnym badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3%-17,4%)
Normalizacja w powtórnym badaniu obrazowym	128 (38,2%, 95% CI 33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%-33,0%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0%-8,4%)
Zatorowość płucna zakończona lub niezakończona zgonem	1 (0,3%, 95% CI 0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0%-3,1%)

*FAS= ang. full analysis set, populacja objęta pełną analizą, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	**Produkt porównawczy N=162)***
Złożony punkt końcowy: Poważne krwawienie + CRNMB (pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Poważne krwawienie	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Dowolne krwawienie wynikające z leczenia	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= ang. safety analysis set, populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego leku

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu był znacząco podobny w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ZŻG/ZP, aczkolwiek stosunek pacjentów z dowolnym krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ w porównaniu do populacji dorosłych z ZŻG/ZP.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków 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
Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu 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. Rywaroksaban 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 rywaroksaban w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki.
Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież
Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.
Tabletkę rywaroksabanu 15 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja
U dorosłych 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.

Dzieci i młodzież
Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych i w porównaniu z dorosłymi. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom. V_{ss} szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależne od masy ciała i może być opisane funkcją allometryczną, ze średnio 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja
U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.
Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro,* rywaroksaban jest

substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).
Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Specyficzne dla dzieci dane dotyczące metabolizmu nie są dostępne. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Klirens (CL) szacowany poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależny od masy ciała i może być opisany funkcją allometryczną, ze średnio 8 l/h dla osoby o masie ciała 82,8 kg. Wartości średniej geometrycznej dla okresów półtrwania w fazie dyspozycji ($t_{1/2}$) szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK zmniejszają się wraz z młodszym wiekiem i wynoszą od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat, do odpowiednio 1,9 h i 1,6 h u dzieci w wieku od 0,5 roku do poniżej 2 lat oraz poniżej 0,5 roku.

Szczególne populacje

Płeć
U dorosłych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej a 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
U dorosłych 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. U dzieci dawki rywaroksabanu są oparte o masę ciała. Analiza eksploaracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedoboru wagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi
U dorosłych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic, w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.
Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w zakresie ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

Zaburzenie czynności wątroby
U dorosłych 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 rywaroksabanu 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).
Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek
U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).
Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku 1 roku lub starszych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2) nie są dostępne.

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

U dzieci i młodzieży z ostrą ŻChZZ, otrzymujących rywaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do tej u dorosłych z ZŻG, otrzymujących dawkę dobową 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach pobierania próbek, w przybliżeniu przedstawiające maksymalne i minimalne stężenia w czasie odstępu między dawkami, są podsumowane w tabeli 13.

Tabela 13: Statystyka podsumowująca (średnia geometryczna (90% przedział)) stężenia rywaroksabanu w osoczu w stanie stacjonarnym (µg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
q.d.	**N**	**12-<18 lat**	**N**	**6-<12 lat**				
2,5-4 h po	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h po	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 lat**	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**		
2,5-4 h po	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.o.		
10-16 h po	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.o,-n.o.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**urodzenie-<2 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**	**N**	**urodzenie-<0,5 lat**
0,5-3 h po	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h po	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 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 określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksyczności u nieletnich nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.
U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad

rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

Rywaroksaban badano u młodych szczurów przez okres leczenia do 3 miesięcy, rozpoczynając od dnia 4 po urodzeniu i wykazano niezwiązany z dawką wzrost krwawienia okołoporodowego. Nie zaobserwowano dowodów na toksyczność w stosunku narządu docelowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (2910)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające 10, 14, 28, 42 lub 98 tabletek powlekanych w blistrach z folii PP/Aluminium.
Pudełka tekturowe zawierające 10 x 1 lub 100 x 1tabletek powlekanych w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Opakowania zbiorcze zawierające 10 opakowań po 10 x 1 (100 tabletek powlekanych) w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.
Butelka HDPE z zakrętką z PP zawierająca 100 tabletek powlekanych.

.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Po podaniu rozgniecionej tabletki rywaroksabanu 15 mg lub 20 mg należy niezwłocznie po dawce podać dojelitowo pokarm.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

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

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

Aby wspomóc zmianę dawkowania z 15 mg na 20 mg po 21 dniu, dostępne jest opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZŻG/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 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 ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży
Leczenie produktem Xarelto u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Dawkę dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała.
- Masa ciała 50 kg lub więcej:
  zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Masa ciała 30 do 50 kg:
  zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa.
- Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

Leczenie dzieci i młodzieży należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć maksymalnie do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia.
Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
- Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany INR wynosi ≤3,0.
- Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży:
  należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤2,5.

W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.
Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto na VKA należy równocześnie podawać VKA aż INR będzie ≥2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto badania INR można wykonać wiarygodnie co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież:
Dzieci zmieniające leczenie z produktu Xarelto na VKA muszą kontynuować przyjmowanie produktu Xarelto przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu Xarelto. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu Xarelto i VKA, aż INR będzie ≥2,0. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5).

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na produkt Xarelto
U pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Xarelto od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe
Przerwać stosowanie produktu Xarelto i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

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

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

- Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

- Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie.
  Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
  Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

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

Dzieci i młodzież
- Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-80 ml/min/1,73 m^2): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2): Produkt Xarelto nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2).
Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała.

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

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Xarelto u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na postawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie Xarelto należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali Xarelto zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI - percutaneous coronary intervention) z założeniem stentu
Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg Xarelto raz na dobę (lub 10 mg Xarelto raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 ml/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12 przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniu profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania
Dorośli
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg
Produkt leczniczy Xarelto jest przeznaczony do podania doustnego.
Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin.

Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie.

Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki.

Rozgniatanie tabletek
Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować produkt Xarelto w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne.
Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 5.1). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem.

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).
Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp.
(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 lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci z protezami zastawek
Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z chorobą nowotworową
Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do

ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu
Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie.

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.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 20 mg w takich sytuacjach.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.
Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2).

Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu Xarelto nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

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, 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe opóźnienie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec pilności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Dla dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4.

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

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

Interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka. (Informacja dotycząca pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: patrz punkt 4.4).

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 255	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	**Dowolne krwawienie**	**Anemia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZu pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A], trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilakty-czna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy[A]		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A],			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.
U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia". Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supraterapeutycznych u dzieci.
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu u dorosłych, ale nie jest ustalony u dzieci (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, stosownie do sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 - 13 godzin u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy (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 środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego środka prokoagulacyjnego , 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 leczniczych u dorosłych i u dzieci przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u dorosłych przyjmujących rywaroksaban. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tych leków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresyny u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG, ZP i profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 24 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 - 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 - 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki

II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
PT (odczynnik Neoplastin), aPTT i badanie anty-Xa (przy użyciu skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa z nachyleniem bliskim 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z większymi lub mniejszymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepliwości. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być mierzone skalibrowanymi testami ilościowymi anty-Xa w µg/l (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci, patrz tabela 13 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do ilościowego oznaczania stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględniać dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu dla zdarzeń dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu 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 rywaroksabanu raz na dobę (15 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 30-49 ml/min) lub do grupy otrzymującej warfarynę w dawce zwiększanej do docelowego INR wynoszącego 2,5 (zakres terapeutyczny 2,0-3,0). Mediana czasu poddawania leczeniu wynosiła 19 miesięcy, a ogólny czas trwania leczenia wynosił do 41 miesięcy.
34,9% pacjentów było leczonych kwasem acetylosalicylowym, a 11,4% było leczonych lekami przeciwarytmicznymi klasy III, w tym amiodaronem.

Rywaroksaban 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 4.
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 5).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania III fazy ROCKET AF

Populacja badana	**Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 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 5: Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badania fazy III ROCKET AF

Populacja badana	**Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową[a)]**		
Dawka terapeutyczna	**Rywaroksaban 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

Poza badaniem III fazy, ROCKET AF, przeprowadzono prospektywne, porejestracyjne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem pojedynczej grupy badanej i metody otwartej próby (XANTUS) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i przypadki dużych krwawień. Do badania włączono 6704 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) w warunkach codziennej praktyki medycznej. Średnie wyniki CHADS2 i HAS-BLED wynosiły odpowiednio 1,9 i 2,0 w badaniu XANTUS w porównaniu

ze średnimi wynikami CHADS2 i HAS-BLED wynoszącymi odpowiednio 3,5 i 2,8 w badaniu ROCKET-AF. Przypadki dużego krwawienia wystąpiły ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjento-lat. Krwotok zakończony zgonem zgłoszono ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,2 na 100 pacjento-lat, a krwawienie śródczaszkowe ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,4 na 100 pacjento-lat. Udar mózgu lub zatorowość obwodową poza OUN odnotowano ze wskaźnikiem występowania zdarzeń 0,8 na 100 pacjento-lat.
Te obserwacje poczynione w warunkach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 162 000 pacjentów z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu zapobiegania udarom i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Wskaźnik zdarzeń dla udaru niedokrwiennego wynosił 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) na 100 pacjento-lat. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) dla innych krwawień.

Pacjenci poddawani kardiowersji
Prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie rozpoznawcze z zaślepioną oceną punktu końcowego (badanie X-VERT) zostało przeprowadzone na 1504 pacjentach (poprzednio otrzymujących lub nie otrzymujących doustnych leków przeciwzakrzepowych) z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przewidzianych do kardiowersji, miało na celu porównanie skuteczności rywaroksabanu z VKA w dostosowanej dawce (randomizacja 2:1) w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosowano strategie kardiowersji na podstawie wyniku TEE (1-5 dni leczenia wstępnego) lub kardiowersji tradycyjnej (co najmniej trzy tygodnie leczenia wstępnego). Zdarzenia z zakresu pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (udar dowolnego rodzaju, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość obwodowa niedotycząca OUN, zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpiły u 5 (0,5 %) pacjentów w grupie otrzymującej rywaroksaban (n=978) oraz u 5 (1,0 %) pacjentów w grupie otrzymującej VKA (n=492; RR 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; zmodyfikowana populacja ITT). Zdarzenia z zakresu głównego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie) wystąpiły odpowiednio u 6 (0,6 %) i 4 (0,8 %) pacjentów z grupy otrzymującej rywaroksaban (n=988) i VKA (n=499) (RR 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; populacja bezpieczeństwa). To badanie rozpoznawcze wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo między grupami otrzymującymi rywaroksaban i VKA w kontekście kardiowersji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu
Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie (PIONEER AF-PCI) zostało przeprowadzone z udziałem 2124 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy poddawani byli PCI z założeniem stentu z powodu pierwotnych zmian miażdżycowych w celu porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch schematów leczenia rywaroksabanem oraz jednego VKA. Pacjenci byli losowo przydzielani w schemacie 1:1:1 na okres 12 miesięcy leczenia. Pacjenci z wywiadem udaru lub TIA zostali wykluczeni.
Pierwsza grupa otrzymywała 15 mg rywaroksabanu raz na dobę (10 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 ml/min) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12. Druga grupa otrzymywała 2,5 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę razem z podwójną terapią przeciwpłytkową (DAPT, np. klopidogrel 75 mg [lub inny inhibitor P2Y12] w skojarzeniu z małą dawką kwasu acetylosalicylowego [ASA]) przez 1, 6 lub 12 miesięcy a następnie 15 mg rywaroksabanu (lub 10 mg u pacjentów z klirensem kreatyniny 30-49 ml/min) raz na dobę z w skojarzeniu z małą dawką ASA. Trzecia grupa otrzymywała dostosowaną dawkę VKA razem z DAPT przez okres 1,6 lub 12 miesięcy a następnie dostosowaną dawkę VKA w skojarzeniu z małą dawką ASA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie incydenty krwawień, wystąpił u 109 (15,7%), 117 (16,6%) i 167 (24,0%) pacjentów odpowiednio w grupie 1,

grupie 2 i grupie 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 i HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001 odpowiednio).
Drugorzędowy punkt końcowy (połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru) wystąpił u 41 (5,9%), 36 (5,1%) i 36 5,2%) pacjentów odpowiednio w grupie 1, grupie 2 i grupie 3. Każdy ze schematów leczenia rywaroksabanem wykazał znaczące zmniejszenie istotnych klinicznie incydentów krwawień w porównaniu do schematu VKA u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową którzy poddani zostali PCI z założeniem stentu.
Podstawowym celem badania PIONEER AF-PCI była ocena bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące skuteczności (w tym zaburzenia zakrzepowo-zatorowe) w tej populacji są ograniczone.

Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.
Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

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

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

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

W badaniu Einstein Extension 1 197 pacjentów z ZŻG lub ZP było badanych w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Czas trwania leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od oceny klinicznej badacza. Rywaroksaban 20 mg raz na dobę był porównywany z placebo.
Badania Einstein DVT, PE i Extension wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonej zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3 396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonej zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Rywaroksaban 20 mg raz no dobę i rywaroksaban 10 mg raz na dobę porównano z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem.

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

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

Tabela 6: 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	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 731**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 718**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność)

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 7) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędnego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość p p=0,275). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie

leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

Tabela 7: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein PE

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

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

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 8).

Tabela 8: Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein DVT i Einstein PE

Populacja badana	**8 281 pacjentów z objawową ostrą ZŻG i ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 150**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=4 131**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Objawowa nawrotowa ZP	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	32 (0,8%)	45 (1,1%)

Objawowa ZP i ZŻG	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Poważne krwawienia	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661 – 1,186).

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 9) 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 9: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Extension

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę
***** p<0,0001 (nadrzędność); współczynnik ryzyka: 0,185 (0,087-0,393)

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 10) zarówno rywaroksaban 20 mg i 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych rywaroksabanem 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Tabela 10: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Choice

Populacja badana	**3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**		
Dawkowanie	**Rywaroksaban 20 mg raz na dobę** **N=1 107**	**Rywaroksaban 10 mg raz na dobę** **N=1 127**	**ASA 100 mg raz na dobę** **N=1 131**
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem/Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p<0,001(nadrzędność) rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] Rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominalna)
[++] Rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominalna)

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Dzieci i młodzież
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży

W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych zbadano łącznie 727 dzieci z potwierdzoną ostrą ŻChZZ, spośród których 528 otrzymywało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do poniżej 18 lat prowadziło do ekspozycji na rywaroksaban podobnej do tej obserwowanej u dorosłych pacjentów z ZŻG, leczonych 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, jak potwierdzono w badaniu fazy III (patrz punkt 5.2).

Badanie fazy III EINSTEIN Junior było randomizowanym, przeprowadzanym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat) z potwierdzoną ostrą ŻChZZ. 276 dzieci było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat i 54 dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Wskaźnikową ŻChZZ sklasyfikowano jako ŻChZZ związaną z centralnym cewnikiem żylnym (ŻChZZ związana z CVC ang. *central venous catheter*; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie komparatora), zakrzepica zatok żylnych mózgu (, CVST ang. *cerebral vein and sinus thrombosis*; 74/165 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie komparatora) i wszystkie pozostałe, łącznie z ZŻG i ZP (ŻChZZ inna niż związana z CVC; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie komparatora). Najczęściej występującą postacią wskaźnikowej zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat była ŻChZZ inna niż związana z CVC u 211 (76,4%), u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat i w wieku od 2 do poniżej 6 lat była CVST odpowiednio u 48 (47,5%) i 35 (50,7%), a u dzieci w wieku poniżej 2 lat była ŻChZZ związana z CVC u 37 (68,5%). W grupie rywaroksabanu nie było dzieci < 6 miesiąca z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (13 pacjentów w grupie rywaroksabanu i 9 pacjentów w grupie komparatora).

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie dawkami terapeutycznymi UFH (ang. *unfractionated heparyn*), LMWH (ang. *low molecular weight heparin*) lub fondaparynuksem przez co najmniej 5 dni oraz zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania dostosowanych do masy ciała dawek rywaroksabanu lub grupy produktu porównawczego (heparyny, VKA) na główny okres leczenia w ramach badania wynoszący 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC). Na zakończenie głównego okresu leczenia w ramach badania powtórzono

diagnostyczne badanie obrazowe, które wykonano w punkcie początkowym, jeśli było to klinicznie wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ. Pierwszorzędowym kryterium bezpieczeństwa stosowania był złożony punkt końcowy poważnych i istotnych klinicznie innych niż poważne krwawień (ang. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Wszystkie kryteria skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były oceniane centralnie przez niezależną komisję, zaślepioną w zakresie przydziału leczenia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są przedstawione w tabelach 11 i 12 poniżej.

Nawrotowa ŻChZZ wystąpiła w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 5 z 165 pacjentów. Złożony punkt końcowy poważnego krwawienia i CRNMB zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 pacjentów (1,9%) leczonych produktem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (objawowa nawrotowa ŻChZZ plus poważne krwawienia) zgłoszono w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja liczby zakrzepów w powtórnym badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów z grupy otrzymującej produkt porównawczy. Wyniki te były ogólnie podobne wśród grup wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z dowolnym krwawieniem pojawiającym się w trakcie leczenia, natomiast w grupie otrzymującej produkt porównawczy 45 (27,8%).

Tabela 11: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

Zdarzenie	**Rywaroksaban N=335***	**Produkt porównawczy N=165***
Nawrotowa ŻChZZ (pierwszorzędowe kryterium skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie w powtórnym badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie + brak zmian w powtórnym badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3%-17,4%)
Normalizacja w powtórnym badaniu obrazowym	128 (38,2%, 95% CI 33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%-33,0%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0%-8,4%)
Zatorowość płucna zakończona lub niezakończona zgonem	1 (0,3%, 95% CI 0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0%-3,1%)

*FAS= ang. full analysis set, populacja objęta pełną analizą, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji

Tabela 12: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	**Produkt porównawczy N=162)***
Złożony punkt końcowy: Poważne krwawienie + CRNMB (pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Poważne krwawienie	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Dowolne krwawienie wynikające z leczenia	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= ang. safety analysis set, populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego leku

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu był znacząco podobny w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ZŻG/ZP, aczkolwiek stosunek pacjentów z dowolnym krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ w porównaniu do populacji dorosłych z ZŻG/ZP. .

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków 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
Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywroksabanu 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. Rywaroksaban 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 rywaroksabanu w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki.
Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież
Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.
Rywaroksaban 20 mg należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja
U dorosłych 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.

Dzieci i młodzież
Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych i w porównaniu z dorosłymi. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. V_{ss} szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależne od masy ciała i może być opisane funkcją allometryczną, ze średnio 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

Metabolizm i eliminacja
U dorosłych około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu, w postaci niezmienionego związku, jest wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe.
Rywaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Według badań przeprowadzonych *in vitro*, rywaroksaban jest substratem dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka Bcrp (ang. Bcrp - breast cancer resistance protein).

Rywaroksaban w niezmienionej postaci jest najważniejszym związkiem obecnym w ludzkim osoczu; nie występuje ani główny, ani aktywny krążący metabolit. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/h, więc rywaroksaban można uznać za substancję o małym klirensie. Po dożylnym podaniu dawki 1 mg okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5 godziny. Po doustnym podaniu eliminacja jest ograniczana szybkością wchłaniania. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 5 do 9 godzin u młodych osób, a z końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 11 do13 godzin u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Specyficzne dla dzieci dane dotyczące metabolizmu nie są dostępne. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Klirens (CL) szacowany poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależny od masy ciała i może być opisany funkcją allometryczną, ze średnio 8 l/h dla osoby o masie ciała 82,8 kg. Wartości średniej geometrycznej dla okresów półtrwania w fazie dyspozycji ($t_{1/2}$) szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK zmniejszają się wraz z młodszym wiekiem i wynoszą od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat, do odpowiednio 1,9 h i 1,6 h u dzieci w wieku od 0,5 roku do poniżej 2 lat oraz poniżej 0,5 roku.

Szczególne populacje

Płeć
U dorosłych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej a 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
U dorosłych 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. U dzieci dawki rywaroksabanu są oparte o masę ciała. Analiza eksploaracyjna nie wykazała istotnego wpływu niedoboru wagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban u dzieci.

Różnice między grupami etnicznymi
U dorosłych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic, w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.
Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w zakresie ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

Zaburzenie czynności wątroby
U dorosłych 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 rywaroksabanu 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).
Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek
U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).
Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku 1 roku lub starszych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2) nie są dostępne.

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

U dzieci i młodzieży z ostrą ŻChZZ, otrzymujących rywaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do tej u dorosłych z ZŻG, otrzymujących dawkę dobową 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach pobierania próbek, w przybliżeniu przedstawiające maksymalne i minimalne stężenia w czasie odstępu między dawkami, są podsumowane w tabeli 13.

Tabela 13: Statystyka podsumowująca (średnia geometryczna (90% przedział)) stężenia rywaroksabanu w osoczu w stanie stacjonarnym (µg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
q.d.	**N**	**12-<18 lat**	**N**	**6-<12 lat**				
2,5-4 h po	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h po	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 lat**	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**		
2,5-4 h po	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.o.		
10-16 h po	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.o,-n.o.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**urodzenie-<2 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**	**N**	**urodzenie-<0,5 lat**
0,5-3 h po	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h po	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 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 określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksyczności nieletnich nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Skutki działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wynikały głównie z nasilonej aktywności farmakodynamicznej rywaroksabanu. U szczurów, przy wartościach ekspozycji o znaczeniu klinicznym, obserwowano zwiększenie stężeń IgG i IgA w osoczu.
U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, który wynikał z farmakologicznego mechanizmu działania rywaroksabanu (np. powikłania krwotoczne). Dla wartości stężeń o znaczeniu klinicznym stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu (poronienie, opóźnione lub przyspieszone kostnienie, mnogie, białawe plamki wątrobowe) i zwiększoną częstość występowania zwykłych wad

rozwojowych, jak również zmiany w łożysku. W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów, stosując dawki toksyczne dla samic, zaobserwowano obniżoną żywotność potomstwa.

Rywaroksaban badano u młodych szczurów przez okres leczenia do 3 miesięcy, rozpoczynając od dnia 4 po urodzeniu i wykazano niezwiązany z dawką wzrost krwawienia okołoporodowego . Nie zaobserwowano dowodów na toksyczność w stosunku do narządu docelowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (2910)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające 10, 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrach z folii PP/Aluminium.
Pudełka tekturowe zawierające 10 x 1 lub 100 x 1tabletek powlekanych w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Opakowania zbiorcze zawierające 10 opakowań po 10 x 1 (100 tabletek powlekanych) w perforowanych blistrach z folii PP/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.
Butelka HDPE z zakrętką z PP zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej , należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Po podaniu rozgniecionej tabletki rywaroksabanu 15 mg lub 20 mg należy niezwłocznie po dawce podać dojelitowo pokarm.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

Opakowanie rozpoczynające leczenie

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
Xarelto 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 15 mg tabletka powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda 20 mg tabletka powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda 15 mg tabletka powlekana zawiera 24,13 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.
Każda 20 mg tabletka powlekana zawiera 21,76 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

15 mg tabletka powlekana: czerwona, okrągła obustronnie wypukła tabletka (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony.
20 mg tabletka powlekana: brązowoczerwona, okrągła obustronnie wypukła tabletka (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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami

współistniejącymi lub z nawrotową ZŻG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki dawką 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu Xarelto w dawce 20 mg raz na dobę.

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

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

Opakowanie rozpoczynające leczenie na 4 tygodnie jest przeznaczone dla pacjentów zmieniających przyjmowanie 15 mg dwa razy na dobę na 20 mg raz na dobę od 22 dnia i kolejnych (patrz punkt 6.5).

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, gdzie podjęto decyzję o przyjmowaniu 15 mg raz na dobę od dnia 22 i następnych, dostępne są inne opakowania tabletek powlekanych zawierające po 15 mg (patrz schemat dawkowania w punkcie „Szczególne grupy pacjentów" poniżej).

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

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę 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 na ZŻG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy INR wynosi ≤2,5.
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.
Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Xarelto na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem Xarelto, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Xarelto. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto

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

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

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

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

- Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko, jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2).
  Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Masa ciała
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Opakowania rozpoczynającego leczenie Xarelto nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Rozgniatanie tabletek

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek.
Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko krwotoku

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

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

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Pacjenci z protezami zastawek
Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

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

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

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.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg lub 20 mg w takich sytuacjach.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany.
Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Xarelto, 15 mg/ Xarelto, 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie flukonazolu (400 mg raz na dobę), uznawanego za umiarkowany inhibitor CYP3A4, prowadziło do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} rywaroksabanu. Interakcja z flukonazolem nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u

większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka (Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Induktory CYP3A4
Zastosowanie rywaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, prowadziło do około 50% zmniejszenia średniego AUC rywaroksabanu, czemu towarzyszyło zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu z innymi silnymi induktorami

CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń rywaroksabanu w osoczu krwi. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle obserwowany w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZu pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP.	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu.
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

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

Wskazanie	**Dowolne krwawienie**	**Anemia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

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

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

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A], trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotrasferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy[A]		
Badania diagnostyczne				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A],			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat.
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej).
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia". Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.
Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla andeksanet alfa).
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego.

Postępowanie w przypadku krwawienia
W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około 5 - 13 godzin (patrz punkt 5.2).
Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.
Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego środka odwracającego działanie inhibitora Xa (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu lub podanie specyficznego środka prokoagulacyjnego , 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 leczniczych u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi (patrz punkt 5.1).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG i ZP profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 - 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 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 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.
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Leczenie ZŻG i ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych rywaroksabanu został opracowany w celu wykazania skuteczności rywaroksabanu w początkowym i kontynuowanym leczeniu ostrej ZŻG i ZP oraz do profilaktyki nawrotów.
Ponad 12 800 pacjentów badano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z grupą kontrolną (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension i Einstein Choice) i dodatkowo została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza dla Einstein DVT i Einstein PE. Całkowity złożony czas trwania leczenia we wszystkich badaniach wynosił do 21 miesięcy.

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

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

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

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

Badania Einstein DVT, PE i Extension wykorzystywały to samo wstępnie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe kryterium skuteczności. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem. Drugorzędowe kryterium skuteczności było zdefiniowane jako połączenie nawrotowej ŻChZZ, ZP niezakończonej zgonem i śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W badaniu Einstein Choice uczestniczyło 3 396 pacjentów z potwierdzoną objawową ZŻG i (lub) ZP, którzy ukończyli od 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentów badano pod kątem profilaktyki ZP zakończonej zgonem lub nawrotowej objawowej ZŻG lub ZP niezakończonej zgonem. Z badania wykluczono pacjentów ze wskazaniem do stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy w zależności od indywidualnego terminu randomizacji (mediana: 351 dni). Rywaroksaban 20 mg raz no dobę i rywaroksaban 10 mg raz na dobę porównano z 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę.

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ zdefiniowana jako połączenie nawrotowej ZŻG lub ZP zakończonej zgonem lub niezakończonej zgonem.

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

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

Tabela 4: 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	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 731**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=1 718**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Objawowa nawrotowa ZP	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Objawowa ZP i ZŻG	1 (0,1%)	0
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Poważne krwawienia	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę.
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA.
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 2); współczynnik ryzyka: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (nadrzędność).

W badaniu Einstein PE (patrz Tabela 5) wykazano, że rywaroksaban jest równoważny enoksaparynie/VKA dla pierwszorzędnego kryterium skuteczności (p=0,0026 (test równoważności); współczynnik ryzyka: 1,123 (0,749 – 1,684)). Określona korzyść kliniczna netto (pierwszorzędowe kryterium skuteczności plus poważne krwawienia) była zgłaszana ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), nominalna wartość p p=0,275). Wartości INR mieściły się w przedziale terapeutycznym przez średnio 63% czasu dla średniego czasu trwania leczenia, który wynosił 215 dni oraz przez 57%, 62% i 65% czasu odpowiedniego dla grup o zakładanym czasie leczenia przez 3, 6 i 12 miesięcy W grupie enoksaparyny/antagonisty witaminy K przy podziale ośrodków na równe tercyle, nie było wyraźnej korelacji pomiędzy średnim poziomem kontroli TTR (odsetek czasu, przez który INR mieści się w przedziale terapeutycznym 2-3) a częstością nawrotowej ŻChZZ (p=0,082 dla interakcji). W obrębie tercylu ośrodków o najwyższej kontroli, współczynnik ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną wyniósł 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

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

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

Populacja badana	**4 832 pacjentów z objawową ostrą ZP**	
Dawkowanie i czas leczenia	**Rywaroksaban[a)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 419**	**Enoksaparyna/VKA[b)] 3, 6 lub 12 miesięcy N=2 413**
Objawowa nawrotowa ŻChZZ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ZP	23 (1,0%)	20 (0,8%)

Objawowa nawrotowa ZŻG	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Objawowa ZP i ZŻG	0	2 (<0,1%)
ZP zakończona zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienia	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Poważne krwawienia	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

Została przeprowadzona wstępna analiza zbiorcza wyników badań Einstein DVT i Einstein PE (patrz tabela 6).

Tabela 6: Zbiorcza analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein DVT i Einstein PE

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

a) Rywaroksaban 15 mg dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę
b) Enoksaparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie VKA
***** p<0,0001 (równoważność do określonego wstępnie współczynnika ryzyka wynoszącego 1,75); współczynnik ryzyka: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

W badaniu Einstein Extension (patrz Tabela 7) 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 7: Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania fazy III Einstein Extension

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

a) Rywaroksaban 20 mg raz na dobę

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

W badaniu Einstein Choice (patrz tabela 8) zarówno produkt Xarelto 20 mg i produkt Xarelto 10 mg przewyższał kwas acetylosalicylowy pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wynik dla głównego kryterium bezpieczeństwa (poważne krwawienie) był zbliżony dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Xarelto 20 mg i 10 mg raz na dobę w porównaniu do pacjentów leczonych 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

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

Populacja badana	**3 396 pacjentów nieprzerwana profilaktyka nawrotowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**		
Dawkowanie	**Rywaroksaban 20 mg raz na dobę** **N=1 107**	**Rywaroksaban 10 mg raz na dobę** **N=1 127**	**ASA 100 mg raz na dobę** **N=1 131**
Czas leczenia, mediana [przedział międzykwartylowy]	349 [189-362] dni	353 [190-362] dni	350 [186-362] dni
Objawowa nawrotowa ŻChZZ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Objawowy nawrotowy ZP	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Objawowa nawrotowa ZŻG	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
ZP zakończony zgonem/zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć ZP jako przyczyny	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ, zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowości systemowa poza OUN	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Poważne krwawienia	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinicznie istotne krwawienie inne niż poważne	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ lub poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* p<0,001(nadrzędność) rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (nadrzędność) rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] Rywaroksaban 20 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominalna)
[++] Rywaroksaban 10 mg raz na dobę w porównaniu z ASA 100 mg raz na dobę; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominalna)

Poza programem III fazy, EINSTEIN, przeprowadzono prospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe z zastosowaniem metody otwartej próby (XALIA) z centralną weryfikacją punktów końcowych obejmujących nawrotową ŻChZZ, przypadki dużego krwawienia i zgon. Do badania włączono 5142 pacjentów z ostrą ZŻG w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwkrzepliwym w warunkach codziennej praktyki medycznej. Wskaźniki dużych krwawień, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej w grupie rywaroksabanu wynosiły odpowiednio 0,7%, 1,4% i 0,5%. Wykazano różnice w

wyjściowej charakterystyce pacjentów obejmującej wiek, nowotwory złośliwe i zaburzenia czynności nerek. Wcześniej zdefiniowane wskaźniki zostały użyte w celu skorygowania różnic wyjściowych, ale pozostałe niezgodności mogą w związku z tym wpływać na wyniki. Skorygowany współczynnik ryzyka dla dużego krwawienia, nawrotowej ŻChZZ i śmiertelności całkowitej wynosił odpowiednio 0,77 (95% przedział ufności [CI] 0,40 – 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 – 1,54) i 0,51 (95% CI 0,24 – 1,07). Te wyniki uzyskane u pacjentów obserwowanych w ramach codziennej praktyki medycznej są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

W porejestracyjnym, nieinterwencyjnym badaniu, u ponad 40 000 pacjentów bez historii choroby nowotworowej z czterech krajów, rywaroksaban był przepisywany w celu leczenia lub zapobiegania ZŻG i ZP. Wskaźniki zdarzeń na 100 pacjento-lat dla objawowych/klinicznie widocznych ŻChZZ / incydentów zakrzepowo-zatorowych prowadzących do hospitalizacji wynosiły od 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) w Wielkiej Brytanii do 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) w Niemczech. Krwawienie skutkujące hospitalizacją występowało ze wskaźnikami zdarzeń na 100 pacjento-lat wynoszącymi 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) dla krwawienia wewnątrzczaszkowego, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) dla krwawienia z przewodu pokarmowego, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) dla krwawienia z układu moczowo-płciowego i 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) dla innych krwawień.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

Dzieci i młodzież
Opakowanie rozpoczynające leczenie Xarelto jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem. Przyjmowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg i 10 mg z pokarmem nie wpływa na AUC ani na C_{max}.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu 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. Rywaroksaban 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 rywaroksabanu w postaci tabletek 10 mg, 15 mg i 20 mg wykazywał proporcjonalność do dawki. W większych dawkach obserwuje się

wchłanianie ograniczane uwalnianiem rywaroksabanu ze zmniejszoną biodostępnością i zmniejszonym współczynnikiem wchłaniania w miarę zwiększania dawki.
Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

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

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

Szczególne populacje

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

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

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

Różnice między grupami etnicznymi

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

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby, przebiegającą z łagodnym zaburzeniem jej czynności (stopień A wg klasyfikacji Child Pugh), stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we właściwościach farmakokinetycznych rywaroksabanu (średnio 1,2-krotne zwiększenie AUC rywaroksabanu), które były prawie porównywalne do wyników w odpowiadającej im zdrowej grupie kontrolnej. U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem jej czynności (stopień B wg klasyfikacji Child Pugh) stwierdzono znaczące, 2,3-krotne zwiększenie średniego AUC rywaroksabanu w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC dla niezwiązanego rywaroksabanu była 2,6-krotnie większa. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
W porównaniu do zdrowych ochotników, zahamowanie aktywności czynnika Xa było 2,6-krotnie silniejsze u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; podobnie PT był 2,1-krotnie bardziej wydłużony. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby byli bardziej podatni na działanie rywaroksabanu, co objawiało się bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) pomiędzy stężeniem i PT.
Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym. u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek
Zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz punkt 4.4).

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

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

Dzieci i młodzież
Opakowanie rozpoczynające leczenie Xarelto jest specjalnie przeznaczone do leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (2910)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki rywaroksabanu są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym przez okres do 4 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia.
Opakowanie typu „portfelik" zawierające 49 tabletek powlekanych w blistrach z folii PP/Aluminium: 42 tabletki powlekane po15 mg i 7 tabletek powlekanych po 20 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozgniatanie tabletek
Tabletki rywaroksabanu można rozgnieść i przygotować zawiesinę w 50 ml wody oraz podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy po potwierdzeniu umiejscowienia w żołądku. Następnie zgłębnik należy przepłukać wodą. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Po podaniu rozgniecionej tabletki rywaroksabanu 15 mg lub 20 mg należy niezwłocznie po dawce podać dojelitowo pokarm.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/040.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Granulat zawiera 19,7 mg rywaroksabanu na gram.
Każda butelka zawiera 51,7 mg rywaroksabanu lub 103,4 mg rywaroksabanu.
Po rekonstytucji zawiesina doustna zawiera 1 mg rywaroksabanu na ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdy ml zrekonstytuowanej zawiesiny doustnej zawiera 1,8 mg benzoesanu sodu (E 211), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Biały granulat

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawkę i częstość podawania ustala się na podstawie masy ciała (patrz tabela 1).

Tabela 1: Zalecana dawka produktu Xarelto u dzieci i młodzieży od donoszonych noworodków (po co najmniej 10 dniach karmienia doustnego i o masie ciała co najmniej 2,6 kg) do dzieci w wieku poniżej 18 lat

Masa ciała [kg]		Schemat Dawka rywaroksabanu			Całkowita dawka dobowa	Odpowiednia niebieska strzykawka
		(1 mg rywaroksabanu odpowiada 1 ml zawiesiny)				
Min.	Max.	raz na dobę	2 razy na dobę	3 razy na dobę		
2,6	<3			0,8 mg	2,4 mg	1ml
3	<4			0,9 mg	2,7 mg	1ml
4	<5			1,4 mg	4,2 mg	5ml
5	<7			1,6 mg	4,8 mg	5ml
7	<8			1,8 mg	5,4 mg	5ml
8	<9			2,4 mg	7,2 mg	5ml
9	<10			2,8 mg	8,4 mg	5ml
10	<12			3,0 mg	9,0 mg	5ml
12	<30		5 mg		10 mg	5ml lub 10ml
30	<50	15 mg			15 mg	10ml
≥50		20 mg			20 mg	10ml

Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę, zwłaszcza u dzieci o masie ciała poniżej 12 kg. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała.

Częstość podawania:

- *W schemacie raz na dobę*
  Dawki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin.
- *W schemacie dwa razy na dobę*
  Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.
- *W schemacie trzy razy na dobę*
  Dawki należy przyjmować w odstępie około 8 godzin.

Dla pacjentów o masie ciała co najmniej 2,6 kg do poniżej 30 kg należy stosować wyłącznie zawiesinę doustną. Nie dzielić tabletek Xarelto lub stosować tabletek Xarelto w mniejszych dawkach w celu próby uzyskania dawek dla dzieci o masie ciała poniżej 30 kg.
Pacjentom o masie ciała co najmniej 30 kg można podawać Xarelto zawiesinę doustną lub tabletki w dawkach 15mg lub 20 mg raz na dobę.

Zawiesina doustna Xarelto jest dostarczana w niebieskiej strzykawce o pojemności 1 ml lub 5 ml, lub 10 ml do dawkowania doustnego z łącznikiem. W celu zapewnienia dokładnego dawkowania zaleca się stosowanie niebieskich strzykawek w następujący sposób (patrz tabela 1):

- niebieską strzykawkę o pojemności 1 ml (z podziałką co 0,1 ml) dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 4 kg
- niebieską strzykawkę o pojemności 5 ml (z podziałką co 0,2 ml) dla pacjentów o masie ciała od 4 kg do poniżej 30 kg
- niebieska strzykawka o pojemności 10 ml (z podziałką co 0,5 ml) dla pacjentów o masie ciała 12 kg lub więcej

Dla pacjentów o masie ciała od 12 kg do poniżej 30 kg można stosować niebieskie strzykawki o pojemności 5 ml lub 10 ml.
Zaleca się, aby personel medyczny doradził pacjentowi lub opiekunkowi, której niebieskiej strzykawki należy użyć aby zapewnić podanie prawidłowej objętości.
Razem z produktem leczniczym dostarczona jest broszura z instrukcją użycia.

Rozpoczęcie leczenia

- *Dzieci od donoszonych noworodków do poniżej 6 miesięcy*
  Leczenie dzieci od donoszonych noworodków do wieku poniżej 6 miesięcy, które w momencie urodzenia osiągnęły co najmniej 37. tydzień ciąży, których masa ciała wynosiła co najmniej 2,6 kg i które były karmione doustnie przez co najmniej 10 dni, powinno być rozpoczęte po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.4 i 5.1). W przypadku stosowania zawiesiny doustnej dawkę produktu Xarelto ustala się na podstawie masy ciała (patrz tabela 1).

- *Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat*
  Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1). Dawkę produktu Xarelto ustala się na podstawie masy ciała (patrz tabela 1).

Czas trwania leczenia

- *Wszystkie dzieci, z wyjątkiem dzieci w wieku poniżej 2 lat z zakrzepicą związaną z cewnikiem*

Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć maksymalnie do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

- *Dzieci w wieku poniżej 2 lat z zakrzepicą związaną z cewnikiem*
  Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć maksymalnie do 3 miesięcy. Po 1 miesiącu leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia.

Pominięte dawki

- *Schemat raz na dobę*

W przypadku przyjmowania raz na dobę należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

- *Schemat dwa razy na dobę*

W przypadku przyjmowania dwa razy na dobę pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po zauważeniu. Można ją przyjąć razem z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć tylko tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano.

- *Schemat trzy razy na dobę*

W przypadku przyjmowania trzy razy na dobę należy po prostu wznowić schemat podawania trzy razy na dobę z odstępami około 8 godzin przy następnej zaplanowanej dawce, bez wyrównywania pominiętej dawki.

Następnego dnia dziecko powinno kontynuować regularny schemat przyjmowania raz, dwa lub trzy razy na dobę.

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Xarelto

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

Zmiana leczenia z produktu Xarelto na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Przerwać stosowanie produktu Xarelto i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Xarelto.

Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt Xarelto
Należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Xarelto, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany INR wynosi ≤2,5.
W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Xarelto wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu Xarelto. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Xarelto i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia produktem Xarelto na antagonistów witaminy K (VKA)
Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Xarelto na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Xarelto może się przyczynić do podwyższonego INR.
Dzieci zmieniające leczenie z produktu Xarelto na VKA muszą kontynuować przyjmowanie produktu Xarelto przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu Xarelto. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu Xarelto i VKA, aż INR będzie ≥2,0. Po przerwaniu stosowania produktu Xarelto wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
- Dzieci w wieku 1 roku lub starsze z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).
- Dzieci w wieku 1 roku lub starsze z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2): Produkt Xarelto nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4).
- Dzieci poniżej 1 roku: czynność nerek należy ustalić tylko za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy. Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku z wynikami stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 97,5 percentyla (patrz tabela 2), ponieważ dane nie sa dostępne (patrz punkt 4.4).

Tabela 2: Wartości referencyjne stężenia kreatyniny w surowicy u dzieci w wieku poniżej 1 roku (Boer i wsp., 2010)

Wiek	97,5 percentyl kreatyniny (µmol/l)	97,5 percentyl kreatyniny (mg/dl)
Dzień 1	81	0,92
Dzień 2	69	0,78
Dzień 3	62	0,70
Dzień 4	58	0,66
Dzień 5	55	0,62
Dzień 6	53	0,60
Dzień 7	51	0,58
Tydzień 2	46	0,52
Tydzień 3	41	0,46
Tydzień 4	37	0,42
Miesiąc 2	33	0,37
Miesiąc 3	30	0,34
Miesiące 4-6	30	0,34
Miesiące 7-9	30	0,34
Miesiące 10-12	32	0,36

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

Masa ciała
Dla dzieci dawkę ustala się na podstawie masy ciała (patrz „Dawkowanie" powyżej).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ. Dane nie są dostępne lub są niewystarczające dla innych wskazań (patrz również punkt 5.1). Dlatego produkt leczniczy Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ.

Sposób podawania
Produkt Xarelto przyjmuje się doustnie.
Zawiesinę doustną należy przyjmować podczas karmienia lub z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Szczegółowe informacje o przygotowaniu i podawaniu zawiesiny doustnej, patrz punkt 6.6.

Zawiesinę doustną można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6).

Po każdej dawce należy niezwłocznie przyjąć jedną typową porcję płynu. Ta typowa porcja może obejmować objętość płynu stosowaną do karmienia.

Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od dawki, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie.

Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Dawkowania rywaroksabanu nie można niezawodnie ustalić w następujących populacjach pacjentów i nie było to badane. Z tego powodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, które:
- podczas urodzenia nie osiągnęły 37. tygodnia ciąży lub
- mają masę ciała mniejszą niż 2,6 kg lub
- były karmione doustnie przez mniej niż 10 dni.

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 (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru

klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia.

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

Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 5.1). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem.

Zaburzenia czynności nerek
Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 1 roku lub starszych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.
Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku z wynikami stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 97,5 percentyla, ponieważ dane kliniczne nie są dostępne.

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

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

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

Pacjenci z chorobą nowotworową
Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.
U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z protezami zastawek
Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że ten produkt leczniczy zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym
Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

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.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe
Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki w takich sytuacjach.
Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) lub nakłucia lędźwiowego, należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego.
Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu Xarelto nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej
Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Xarelto co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe opóźnienie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec pilności interwencji.
Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2).

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

Informacje dotyczące substancji pomocniczych
Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Xarelto zawiera 1,8 mg benzoesanu sodu (E 211) w każdym ml zawiesiny doustnej. Benzoesan sodu może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia). Zwiększenie stężenia bilirubiny po jej wyparciu z albumin może nasilać zółtaczkę noworodkową, która może doprowadzić do żółtaczki jąder podkorowych (złogi bilirubiny w tkance mózgowej).
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mililitr, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Dla dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4.

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

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

Zastosowanie erytromycyny (500 mg 3 razy na dobę), która umiarkowanie hamuje CYP3A4 oraz glikoproteinę P, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz C_{max} rywaroksabanu.

Interakcja z erytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna (500 mg trzy razy na dobę) prowadziła do 1,8-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek erytromycyna prowadziła do 2,0-krotnego zwiększenia średniego AUC rywaroksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Działanie erytromycyny jest addytywne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Warfaryna
Zmiany leczenia pacjentów z antagonisty witaminy K warfaryny (INR 2,0-3,0) na rywaroksaban (20 mg) lub z rywaroksabanu (20 mg) na warfarynę (INR 2,0-3,0) zwiększały czas protrombinowy/INR (Neoplastin) więcej niż addytywnie (można zaobserwować indywidualne wartości INR do 12), podczas gdy wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny był addytywny.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego rywaroksabanu w czasie okresu zmiany leczenia, jako takie badania można wykorzystać aktywność czynnika anty-Xa, PiCT i

HepTest, ponieważ na badania te nie miała wpływu warfaryna. Czwartego dnia po ostatniej dawce warfaryny wszystkie badania (w tym PT, APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i ETP) odzwierciedlały tylko działanie rywaroksabanu.
Jeśli pożądane jest wykonanie badań działania farmakodynamicznego warfaryny w czasie okresu zmiany leczenia, możliwe jest wykorzystanie pomiaru INR przy C_{trough} rywaroksabanu (24 godziny po uprzednim przyjęciu rywaroksabanu), ponieważ na badanie to rywaroksaban ma minimalny wpływ w tym punkcie czasowym.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między warfaryną a rywaroksabanem.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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).
Dziewczęta w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia rywaroksabanem.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Tabela 3: Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobowa i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	**Liczba pacjentów***	**Łączna dawka dobowa**	**Maksymalny czas trwania leczenia**
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6 097	10 mg	39 dni
Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
Leczenie i profilaktyka nawrotów ZŻG, ZP	6 790	Dzień 1-21: 30 mg Dzień 22 i następne: 20 mg Po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg	21 miesięcy
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	329	Dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG	12 miesięcy
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 255	Odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	18 244	5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii	47 miesięcy
	3 256**	5 mg w skojarzeniu z ASA	42 miesiące

*Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu
** Dane z badania VOYAGER PAD

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

Tabela 4: Odsetek krwawień* i anemii u pacjentów, którym podawano rywaroksaban w zakończonych badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III

Wskazanie	**Dowolne krwawienie**	**Anemia**
Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	6,8% pacjentów	5,9% pacjentów
Profilaktyka ŻChZZu pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	12,6% pacjentów	2,1% pacjentów
Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów	23% pacjentów	1,6% pacjentów
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego	39,5% pacjentów	4,6% pacjentów
Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	28 na 100 pacjentolat	2,5 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	22 na 100 pacjentolat	1,4 na 100 pacjentolat
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD	6,7 na 100 pacjentolat	0,15 na 100 pacjentolat**
	8,38 na 100 pacjentolat #	0,74 na 100 pacjentolat*** #

* W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia.
** W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
*** Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych.
# Dane z badania VOYAGER PAD

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Xarelto u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 5 według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania.

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

Tabela 5: Wszystkie działania niepożądane zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu do obrotu* i w dwóch badaniach fazy II i dwóch fazy III z udziałem dzieci i młodzieży

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)[A], trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				
	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny		Reakcja anafilakty-czna w tym wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego				
Zawroty głowy, ból głowy	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie			
Zaburzenia oka				
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)				
Zaburzenia serca				
	Tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe				
Niedociśnienie tętnicze, krwiak				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa, krwioplucie			Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]	Suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[A], zwiększenie aktywności GGT[A]	Żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny	Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból kończyny[A]	Wylew krwi do stawu	Krwawienie domięśniowe		Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe[B]), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)				Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka[A], obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Złe samopoczucie (w tym niemoc),	Obrzęk miejscowy[A]		

Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne				
	zwiększenie LDH[A], zwiększenie aktywności lipazy[A], zwiększenie aktywności amylazy[A],			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany[A]		Tętniak rzekomy[C]		

A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat
C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej)
* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie 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, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.
Dla produktu Xarelto zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów.
U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych (patrz punkt „Postępowanie w przypadku krwawienia”. Dostępne dane dotyczące dzieci są ograniczone. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supraterapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supraterapeutycznych u dzieci.
Specyficzny środek odwracający, który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu, nie jest ustalony u dzieci.
W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywnego. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

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 5 - 13 godzin u dorosłych. Okres półtrwania u dzieci szacowany przy użyciu metod modelowania farmakokinetyki populacyjnej (popPK) jest krótszy (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 środka prokoagulacyjnego , 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 leczniczych u dorosłych i u dzieci przyjmujących rywaroksaban (patrz punkt 5.1).

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie rywaroksabanu. Istnieją ograniczone doświadczenia z kwasem traneksamowym i nie ma doświadczeń z kwasem aminokapronowym i aprotyniną u dorosłych przyjmujących rywaroksaban. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tych leków u dzieci otrzymujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leku przeciwkrwotocznego o działaniu ogólnym desmopresyny u pacjentów przyjmujących rywaroksaban.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie farmakodynamiczne
U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników, uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów. U pacjentów otrzymujących rywaroksaban w celu leczenia ZŻG, ZP i profilaktyki nawrotów, dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie 2-4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego efektu jego działania) dla 15 mg rywaroksabanu dwa razy na dobę uzyskano wartości od 17 do 32 sekund i dla 20 mg rywaroksabanu raz na dobę od 15 do 30 sekund. W najniższym punkcie (8 – 16 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, dla 15 mg dwa razy na dobę uzyskano wartości od 14 do 24 sekund a dla 20 mg raz na dobę (18 – 30 godzin po przyjęciu tabletki) od 13 do 20 sekund.
U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową otrzymujących rywaroksaban w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej dla 5/95 percentyli wyniku PT (Neoplastin), w czasie od 1 do 4 godzin po przyjęciu tabletki (czyli w czasie maksymalnego działania) dla rywaroksabanu 20 mg przyjmowanego raz na dobę uzyskano wartości od 14 do 40 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 10 do 50 sekund. W najniższym punkcie (16 – 36 godzin po przyjęciu tabletki) dla 5/95 percentyli, u pacjentów leczonych 20 mg raz na dobę uzyskano wartości od 12 do 26 sekund oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczonych 15 mg raz na dobę od 12 do 26 sekund.
W farmakologicznym badaniu klinicznym dotyczącym odwracania farmakodynamiki rywaroksabanu u zdrowych osób dorosłych (n=22) oceniano działanie jednokrotnych dawek (50 j.m./kg) dwóch różnych rodzajów PCC - trójczynnikowego PCC (czynniki II, IX i X) oraz 4-czynnikowego (czynniki II, VII, IX i X). 3-czynnikowy PCC skracał średnie wartości PT (Neoplastin) o ok. 1,0 sekundę na przestrzeni 30 minut, w porównaniu do 4-czynnikowego PCC, który powodował skracanie PT o ok. 3,5 sekundy. Natomiast w porównaniu z 4-czynnikowym PCC, 3-czynnikowy PCC wykazywał silniejsze i szybsze działanie w zakresie odwracania zmian w endogennym wytwarzaniu trombiny (patrz punkt 4.9).

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

Dzieci i młodzież
PT (odczynnik Neoplastin), aPTT i badanie anty-Xa (przy użyciu skalibrowanego testu ilościowego) wykazują ścisłą korelację ze stężeniami w osoczu u dzieci. Korelacja między anty-Xa a stężeniami w osoczu jest liniowa z nachyleniem bliskim 1. Mogą wystąpić indywidualne rozbieżności z większymi lub mniejszymi wartościami anty-Xa w porównaniu z odpowiednimi stężeniami w osoczu. Podczas leczenia klinicznego rywaroksabanem nie ma potrzeby rutynowego monitorowania parametrów krzepliwości. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być mierzone skalibrowanymi testami ilościowymi anty-Xa w µg/l (zakresy obserwowanych stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci, patrz tabela 8 w punkcie 5.2). W przypadku stosowania testu anty-Xa do ilościowego oznaczania stężeń rywaroksabanu w osoczu u dzieci należy uwzględniać dolną granicę oznaczalności. Nie ustalono progu dla zdarzeń dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży
W 6 otwartych, wieloośrodkowych badaniach pediatrycznych zbadano łącznie 727 dzieci z potwierdzoną ostrą ŻChZZ, spośród których 528 otrzymywało rywaroksaban. Dawkowanie dostosowane do masy ciała u pacjentów od urodzenia do poniżej 18 lat prowadziło do ekspozycji na rywaroksaban podobnej do tej obserwowanej u dorosłych pacjentów z ZŻG, leczonych 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, jak potwierdzono w badaniu fazy III (patrz punkt 5.2).

Badanie fazy III EINSTEIN Junior było randomizowanym, przeprowadzanym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z udziałem 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat) z potwierdzoną ostrą ŻChZZ. 276 dzieci było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, 101 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 69 dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat i 54 dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Wskaźnikową ŻChZZ sklasyfikowano jako ŻChZZ związaną z centralnym cewnikiem żylnym (ŻChZZ związana z CVC ang. *central venous catheter*; 90/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 37/165 pacjentów w grupie komparatora), zakrzepica zatok żylnych mózgu (, CVST ang. *cerebral vein and sinus thrombosis*; 74/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 43/165 pacjentów w grupie komparatora) i wszystkie pozostałe, łącznie z ZŻG i ZP (ŻChZZ inna niż związana z CVC; 171/335 pacjentów w grupie rywaroksabanu, 85/165 pacjentów w grupie komparatora). Najczęściej występującą postacią wskaźnikowej zakrzepicy u dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat była ŻChZZ inna niż związana z CVC u 211 (76,4%), u dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat i w wieku od 2 do poniżej 6 lat była CVST odpowiednio u 48 (47,5%) i 35 (50,7%), a u dzieci w wieku poniżej 2 lat była ŻChZZ związana z CVC u 37 (68,5%). W grupie rywaroksabanu nie było dzieci < 6 miesiąca z CVST. 22 pacjentów z CVST miało zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (13 pacjentów w grupie rywaroksabanu i 9 pacjentów w grupie komparatora).

ŻChZZ była wywołana przez trwałe, przemijające lub zarówno trwałe, jak i przemijające czynniki ryzyka u 438 (87,6%) dzieci.

Pacjenci otrzymywali początkowe leczenie dawkami terapeutycznymi UFH (ang. *unfractionated heparyn*), LMWH (ang. *low molecular weight heparin*) lub fondaparynuksem przez co najmniej 5 dni oraz zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania dostosowanych do masy ciała dawek rywaroksabanu lub grupy produktu porównawczego (heparyny, VKA) na główny okres leczenia w ramach badania wynoszący 3 miesiące (1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 2 lat

z ŻChZZ związaną z CVC). Na zakończenie głównego okresu leczenia w ramach badania powtórzono diagnostyczne badanie obrazowe, które wykonano w punkcie początkowym, jeśli było to klinicznie wykonalne. W tym momencie możliwe było zakończenie leczenia w ramach badania lub według decyzji badacza kontynuacja przez łączny okres do 12 miesięcy (w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat z ŻChZZ związaną z CVC przez okres do 3 miesięcy).

Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była objawowa nawrotowa ŻChZZ. Pierwszorzędowym kryterium bezpieczeństwa stosowania był złożony punkt końcowy poważnych i istotnych klinicznie innych niż poważne krwawień (ang. clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Wszystkie kryteria skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były oceniane centralnie przez niezależną komisję, zaślepioną w zakresie przydziału leczenia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są przedstawione w tabelach 6 i 7 poniżej.

Nawrotowa ŻChZZ wystąpiła w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 5 z 165 pacjentów. Złożony punkt końcowy poważnego krwawienia i CRNMB zgłoszono u 10 z 329 pacjentów (3%) leczonych rywaroksabanem i u 3 z 162 (1,9%) pacjentów leczonych produktem porównawczym. Korzyść kliniczną netto (objawowa nawrotowa ŻChZZ plus poważne krwawienia) zgłoszono w grupie otrzymującej rywaroksaban u 4 z 335 pacjentów, a w grupie otrzymującej produkt porównawczy u 7 z 165 pacjentów. Normalizacja liczby zakrzepów w powtórnym badaniu obrazowym wystąpiła u 128 z 335 pacjentów leczonych rywaroksabanem i u 43 z 165 pacjentów z grupy otrzymującej produkt porównawczy. Wyniki te były ogólnie podobne wśród grup wiekowych. W grupie otrzymującej rywaroksaban było 119 (36,2%) dzieci z dowolnym krwawieniem pojawiającym się w trakcie leczenia, natomiast w grupie otrzymującej produkt porównawczy 45 (27,8%).

Tabela 6: Wyniki skuteczności na zakończenie głównego okresu leczenia

Zdarzenie	**Rywaroksaban N=335***	**Produkt porównawczy N=165***
Nawrotowa ŻChZZ (pierwszorzędowe kryterium skuteczności)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie w powtórnym badaniu obrazowym	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + bezobjawowe pogorszenie + brak zmian w powtórnym badaniu obrazowym	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3%-17,4%)
Normalizacja w powtórnym badaniu obrazowym	128 (38,2%, 95% CI 33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%-33,0%)
Złożony punkt końcowy: Objawowa nawrotowa ŻChZZ + poważne krwawienie (korzyść kliniczna netto)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0%-8,4%)
Zatorowość płucna zakończona lub niezakończona zgonem	1 (0,3%, 95% CI 0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0%-3,1%)

*FAS= ang. full analysis set, populacja objęta pełną analizą, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji

Tabela 7: Wyniki bezpieczeństwa stosowania na zakończenie głównego okresu leczenia

	Rywaroksaban N=329*	**Produkt porównawczy N=162***
Złożony punkt końcowy: Poważne krwawienie + CRNMB (pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Poważne krwawienie	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Dowolne krwawienie wynikające z leczenia	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= ang. safety analysis set, populacja objęta analizą bezpieczeństwa stosowania, wszystkie dzieci, które poddano randomizacji i otrzymały co najmniej 1 dawkę badanego leku

Profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu był znacząco podobny w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ i populacji dorosłych z ZŻG/ZP, aczkolwiek stosunek pacjentów z dowolnym krwawieniem był wyższy w populacji dzieci i młodzieży z ŻChZZ w porównaniu do populacji z ZŻG/ZP.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u dzieci z wrodzoną wadą serca po zabiegu Fontana
Skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w profilaktyce przeciwzakrzepowej u 110 pacjentów pediatrycznych z wrodzoną wadą serca, którzy przeszli zabieg Fontana w ciągu 4 miesięcy przed włączeniem do badania, oceniano w prospektywnym, otwartym, dwuczęściowym (część B z aktywną kontrolą) badaniu (UNIVERSE), w którym rywaroksaban stosowano w profilaktyce przeciwzakrzepowej przez 12 miesięcy w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym u dzieci w wieku od 2 do 8 lat z fizjologią pojedynczej komory, u których wykonano zabieg Fontana. Pacjenci otrzymywali albo dawki rywaroksabanu dostosowane do masy ciała ([n=76], ekspozycja odpowiadała dawce 10 mg u dorosłych) albo kwas acetylosalicylowy ([n=34] około 5 mg/kg). Dawkowanie badane w badaniu UNIVERSE w profilaktyce przeciwzakrzepowej było zatem niższe i nie można było wyprowadzić z dawki zatwierdzonej u dzieci w leczeniu ŻChZZ.
Niewiele zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zaobserwowano w badaniu UNIVERSE (grupa rywaroksabanu (1 [1,6%]) vs grupa kwasu acetylosalicylowego (3 [8,8%])) a liczba zdarzeń krwotocznych była podobna między ramionami badania z 5 (7,8 %) klinicznie istotnych krwawień (w tym 1 poważne) w grupie rywaroksabanu w porównaniu z 3 (8,8%; żadne z poważnych) w grupie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci z dużym ryzykiem zespołu antyfosfolipidowego z trzema wynikami pozytywnymi dla markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych
W otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ze środków własnych, z zaślepionym orzekaniem o osiągnięciu celu badania, rywaroksaban porównano z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą i ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (pozytywne wyniki w zakresie 3 testów dla przeciwciał antyfosfolipidowych: antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I). Próbę zakończono przedwcześnie po naborze 120 pacjentów ze względu na zwiększoną liczbę incydentów wśród pacjentów, którym podawano rywaroksaban. Obserwacja trwała średnio 569 dni. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podano 20 mg rywaroksabanu [15 mg pacjentom z klirensem kreatyniny (CrCl) <50 mL/min] oraz 61 pacjentów do grupy warfaryny (INR 2,0-3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano rywaroksaban (4 udary niedokrwienne oraz 3 zawały mięśnia sercowego). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy, której podano warfarynę, nie odnotowano incydentów. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy, której podawano rywaroksaban, oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy, której podawano warfarynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Poniższe informacje opierają się na danych uzyskanych u dorosłych.

Rywaroksaban wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w czasie 2-4 godzin po podaniu tabletki.
Wchłanianie po podaniu doustnym jest prawie całkowite, a biodostępność po podaniu doustnym jest wysoka (80-100%) dla dawki w postaci tabletki 2,5 mg i 10 mg, niezależnie od przyjmowania na czczo/z posiłkiem.
Z powodu zmniejszonego stopnia wchłaniania określono biodostępność po podaniu doustnym wynoszącą 66% dla tabletki 20 mg w przypadku przyjmowania na czczo. W przypadku przyjmowania rywaroksabanu 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.
Farmakokinetyka rywaroksabanu jest prawie liniowa w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę w stanie na czczo. W przypadku przyjmowania po posiłku rywaroksabanu 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.
Biorównoważność wykazano dla postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z wprowadzoną na rynek tabletką w dawce 10 mg na czczo oraz dla dawki 20 mg po przyjęciu posiłku.
Zmienność farmakokinetyki rywaroksabanu jest umiarkowana, ze zmiennością osobniczą (CV%) wynoszącą od 30% do 40%.
Wchłanianie rywaroksabanu jest zależne od miejsca jego uwalniania w przewodzie pokarmowym. 29% i 56% zmniejszenie AUC i C_{max} w porównaniu z tabletką było zgłaszane w przypadku uwalniania granulatu rywaroksabanu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ekspozycja jest dalej zmniejszona w przypadku uwalniania rywaroksabanu w dystalnej części jelita cienkiego lub okrężnicy wstępującej. Z tego powodu należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, ponieważ może to prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i powiązanej ekspozycji na rywaroksaban.
Dostępność biologiczna (AUC and C_{max}) była porównywalna dla 20 mg rywaroksabanu podawanego doustnie w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej w przecierze jabłkowym lub w postaci wodnej zawiesiny, podawanej przez zgłębnik żołądkowy z przyjętym następnie płynnym posiłkiem w porównaniu z całą tabletką. Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny rywaroksabanu, wyniki dostępności biologicznej z tego badania mają prawdopodobnie zastosowanie dla mniejszych dawek rywaroksabanu.

Dzieci i młodzież
Dzieci otrzymywały rywaroksaban w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej w czasie lub niedługo po karmieniu lub spożyciu posiłku oraz z typową porcją płynu, aby zapewnić niezawodne przyjęcie dawki u dzieci. Jak w przypadku dorosłych, rywaroksaban jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym dzieciom, tak że bezwzględna biodostępność rywaroksabanu u dzieci nie jest znana. Dla zwiększanych dawek (w mg/kg masy ciała) stwierdzono zmniejszenie względnej biodostępności, co sugeruje ograniczenia wchłaniania dla większych dawek, nawet w przypadku przyjmowania razem z posiłkiem.
Zawiesinę doustną rywaroksabanu należy przyjmować podczas karmienia lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja
U dorosłych 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.

Dzieci i młodzież
Dane *in vitro* nie wskazują na istotne różnice dotyczące wiązania rywaroksabanu z białkami osocza u dzieci w różnych grupach wiekowych i w porównaniu z dorosłymi. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. V_{ss} szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależne od masy ciała i może być opisane funkcją allometryczną, ze średnio 113 l dla osoby o masie ciała 82,8 kg.

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

Dzieci i młodzież
Specyficzne dla dzieci dane dotyczące metabolizmu nie są dostępne. Dane farmakokinetyczne po podaniu dożylnym rywaroksabanu dzieciom nie są dostępne. Klirens (CL) szacowany poprzez modelowanie populacyjne PK u dzieci (zakres wieku od 0 do <18 lat) po podaniu doustnym rywaroksabanu jest zależny od masy ciała i może być opisany funkcją allometryczną, ze średnio 8 l/h dla osoby o masie ciała 82,8 kg. Wartości średniej geometrycznej dla okresów półtrwania w fazie dyspozycji ($t_{1/2}$) szacowane poprzez modelowanie populacyjne PK zmniejszają się wraz z młodszym wiekiem i wynoszą od 4,2 h u młodzieży do około 3 h u dzieci w wieku 2-12 lat, do odpowiednio 1,9 h i 1,6 h u dzieci w wieku od 0,5 roku do poniżej 2 lat oraz poniżej 0,5 roku.

Szczególne populacje
Zaburzenie czynności wątroby
Dane kliniczne dotyczące dzieci z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. U dorosłych, 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 rywaroksabanu 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
Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku 1 roku lub starszych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m2) lub u dzieci młodszych niż 1 rok z wynikami stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 97,5 percentyla (patrz punkt 4.4) nie są dostępne.
U dorosłych zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban było skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, co stwierdzono na podstawie oznaczeń klirensu kreatyniny. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, stężenia rywaroksabanu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio 1,4-; 1,5- oraz 1,6-krotnie. Odpowiednio do wzrostów tych wartości, działanie farmakodynamiczne było silniej wyrażone. U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ogólne zahamowanie aktywności czynnika Xa było odpowiednio 1,5-; 1,9-; i 2-krotnie silniejsze w porównaniu do zdrowych ochotników; podobnie jak odpowiednio 1,3; 2,2 i 2,4-krotnie bardziej wydłużony był PT. Brak jest danych pochodzących od pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.
Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy spodziewać się, że rywaroksaban będzie podlegał dializie.

Płeć
U dorosłych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej. Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic w ekspozycji na rywaroksaban między dziećmi płci męskiej a żeńskiej.

Różnice w masie ciała
Dla skrajnych wartości masy ciała (<50 kg lub >120 kg) u dorosłych stwierdzano jedynie niewielki wpływ na stężenie rywaroksabanu w osoczu (mniej niż 25%). U dzieci dawki rywaroksabanu są oparte o masę ciała. Analiza eksploaracyjna u dzieci nie wykazała istotnego wpływu niedoboru wagi lub otyłości na ekspozycję na rywaroksaban.

Różnice między grupami etnicznymi
U dorosłych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic, w zakresie farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości rywaroksabanu, pomiędzy pacjentami należącymi do rasy kaukaskiej, afroamerykańskiej, latynoskiej, japońskiej lub chińskiej.
Analiza eksploracyjna nie wykazała istotnych różnic między grupami etnicznymi w zakresie ekspozycji na rywaroksaban u dzieci pochodzenia japońskiego, chińskiego lub azjatyckiego poza Japonią i Chinami w porównaniu z odpowiednią ogólną populacją dzieci i młodzieży.

<u>Dane farmakokinetyczne u pacjentów</u>
U dzieci i młodzieży z ostrą ŻChZZ, otrzymujących rywaroksaban w dawce dostosowanej do masy ciała, prowadzącej do ekspozycji podobnej do tej u dorosłych z ZŻG, otrzymujących dawkę dobową 20 mg raz na dobę, średnie geometryczne stężenia (90% przedział) w odstępach pobierania próbek, w przybliżeniu przedstawiające maksymalne i minimalne stężenia w czasie odstępu między dawkami, są podsumowane w tabeli 8.

Tabela 8: Statystyka podsumowująca (średnia geometryczna (90% przedział)) stężenia rywaroksabanu w osoczu w stanie stacjonarnym (µg/l) według schematu dawkowania i wieku

Odstępy czasowe								
q.d.	**N**	**12-<18 lat**	**N**	**6-<12 lat**				
2,5-4 h po	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h po	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 lat**	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**		
2,5-4 h po	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.o.		
10-16 h po	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.o,-n.o.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 lat**	**N**	**urodzenie-<2 lat**	**N**	**0,5-<2 lat**	**N**	**urodzenie-<0,5 lat**
0,5-3 h po	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h po	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

q.d. = raz na dobę, b.i.d. = dwa razy na dobę, t.i.d. = trzy razy na dobę, n.o. = nie obliczono
Wartości poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) zastąpiono 1/2 LLOQ do obliczeń statystycznych (LLOQ = 0,5 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rywaroksaban badano u młodych szczurów przez okres leczenia do 3, rozpoczynając od dnia 4 po urodzeniu i wykazano niezwiązany z dawką wzrost krwawienia okołoporodowego. Nie zaobserwowano dowodów na toksyczność w stosunku do narządu docelowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy, bezwodny (E 330)
Hypromeloza (2910)
Mannitol (E 421)
Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa
Benzoesan sodu (E 211)
Sukraloza (E 955)
Guma ksantanowa (E 415)
Aromat słodki i kremowy: substancje aromatyczne, maltodekstryna (kukurydziana) glikol propylenowy (E 1520) i guma akacjowa (E 414).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po rekonstytucji zawiesina jest stabilna przez 14 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Nie zamrażać.
Po rekonstytucji przygotowaną zawiesinę przechowywać w pionowej pozycji.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej jest zapakowany w składane pudełko, zawierające:

- Dla dzieci o masie ciała poniżej 4 kg:
- 2,625 g granulatu, co odpowiada 51,7 mg rywaroksabanu w 1 butelce z brązowego szkła, do rekonstytucji w 50 mL wody, zamkniętej zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.
- 2 niebieskie strzykawki o pojemności 1 ml z zaznaczoną podziałką co 0,1 ml
- 1 łącznik do butelek i niebieskich strzykawek
- 1 strzykawkę na wodę o pojemności 50 ml z zaznaczoną podziałką co 1 ml

lub

- Dla dzieci o macie ciała 4 kg i więcej
- 5,25 g granulatu, co odpowiada 103,4 mg rywaroksabanu w 1 butelce z brązowego szkła, do rekonstytucji w 100 mL wody, zamkniętej zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.
- 2 niebieskie strzykawki, o pojemności 5 ml z zaznaczoną podziałką co 0,2 ml
- 2 niebieskie strzykawki o pojemności 10 ml z zaznaczoną podziałką co 0,5 ml
- 1 łącznik do butelek i niebieskich strzykawek
- 1 strzykawkę na wodę o pojemności 100 ml z zaznaczoną podziałką co 2 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawiesina
Przed podaniem należy rozpuścić granulat do jednorodnej zawiesiny w niegazowanej wodzieuzyskując końcowe stężenie 1 mg na ml.
Ilość wody, którą należy użyć:
- 50 ml do butelki zawierającej 2,625 g granulatu (51,7 mg rywaroksabanu), co daje całkowitą objętość po rekonstytucji 51,7 mL
- 100 ml do butelki zawierającej 5,25 g granulatu (103,4 mg rywaroksabanu), co daje całkowitą objętość po rekonstytucji 103,4 mL.

Należy wstrząsnąć butelką po rekonstytucji przez 60 sekund i przed każdym podaniem przez 10 sekund. Po przygotowaniu produkt leczniczy ma postać białej do prawie białej zawiesiny. Do podania po przygotowaniu dostarczone są niebieskie strzykawki (1ml, 5ml lub 10 ml) (patrz punkt 4.2, tabela 1).
Pełne informacje o przygotowaniu i podawaniu zawiesiny doustnej można znaleźć w instrukcji użycia dołączonej do produktu leczniczego lub w filmie edukacyjnym, do którego można uzyskać dostęp za pomocą kodu QR wyświetlanego na karcie pacjenta, która dostarczana jest z produktem leczniczym.

Zawiesinę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy.Umiejscowienie w żołądku musi być potwierdzone przed podaniem produktu Xarelto. Ponieważ wchłanianie rywaroksabanu zależy od miejsca uwalniania substancji czynnej, należy unikać podawania rywaroksabanu dystalnie od żołądka, co może prowadzić do zmniejszonego wchłaniania i tym samym mniejszej ekspozycji na substancję czynną. Po podaniu należy przepłukać zgłębnik wodą. Następnie należy niezwłocznie podać pokarm przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/050-051

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

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

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Niemcy

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

- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

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

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy mogą przepisywać lub stosować produkt lecznicy Xarelto, przed wprowadzeniem produktu do obrotu. Zestaw materiałów edukacyjnych ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Xarelto oraz przedstawienie wytycznych jak postępować z tym ryzykiem
Zestaw materiałów edukacyjnych powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla przepisujących lek
- Kartę Pacjenta [tekst jest częścią Aneksu III] (
- Kartę Pacjenta (Xalerto, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej) [tekst jest częścią Aneksu III].

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

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

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

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

Aby zapewnić prawidłową rekonstytucję i postępowanie z Xarelto, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, podmiot odpowiedzialny udostępni w formie elektronicznej na stronach internetowych firmy (zgodnie z lokalnymi wymogami krajowymi) film szkoleniowy dla pracowników służby zdrowia i opiekunów. Podmiot odpowiedzialny prześle powiadomienia do potencjalnych lekarzy, zgodnie z planem komunikacji uzgodnionym z właściwym organem krajowym, szczegółowo określając lokalizację filmu szkoleniowego, konieczność szkolenia oraz dokumentację szkolenia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletka powlekana
100 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/025	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/026	28 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/027	56 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/028	60 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/029	98 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/030	168 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/031	196 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/032	10 x 1 tabletka powlekana	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/033	100 x 1 tabletka powlekana	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/035	30 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/041	20 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/047	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (10 opakowań po 10 x 1) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/034 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/034 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY 10 TABLETEK DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 14 TABLETEK DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

Piktogram słońca
Piktogram księżyca

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA DAWKI 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/046 100 tabletek powlekanych (butelka HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę (tylko na etykiecie butelki, nie dotyczy opakowania zewnętrznego)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 2,5 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA 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),
EU/1/08/472/042 14 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/043 28 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),
EU/1/08/472/044 98 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium),

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA 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

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/022 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY 10 TABLETEK DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY 14 TABLETEK DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA DAWKI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/045 100 tabletek powlekanych (Butelka z HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę (tylko na etykiecie butelki, nie dotyczy opakowania zewnętrznego)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 10 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

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

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 tabletek powlekanych
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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA 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)
EU/1/08/472/038 10 tabletek powlekanych (blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/048 14 tabletek powlekanych (blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/023 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie z biorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/023 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie z biorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/036 100 tabletek powlekanych (Butelka z HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę (tylko na etykiecie butelki, nie dotyczy opakowania zewnętrznego)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

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

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/017	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/018	28 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/019	98 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/020	10 x 1 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/021	100 x 1 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/039	10 tabletek powlekanych	(blistry z folii PP/Aluminium)
EU/1/08/472/049	14 tabletek powlekanych	(blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium))

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA 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

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/024 100 tabletek powlekanych (10 x 10 x 1) (opakowanie zbiorcze) (blistry z folii PP/Aluminium)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I ETYKIETA DLA BUTELKI Z HDPE DLA DAWKI 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 20 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/037 100 tabletek powlekanych (Butelka z HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę (tylko na etykiecie butelki, nie dotyczy opakowania zewnętrznego)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 20 mg (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (tylko na opakowaniu zewnętrznym, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO LECZENIE (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH 20 MG) (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda czerwona tabletka powlekana przeznaczona na 1,2 i 3 tydzień zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda brązowoczerwona tabletka powlekana przeznaczona na 4 tydzień zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi zawiera:
42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu.
7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Opakowanie rozpoczynające leczenie

Opakowanie rozpoczynające leczenie przeznaczone jest tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.

DAWKOWANIE:
Dzień 1 do 21: jedna tabletka po 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka wieczorem) razem z jedzeniem.
Od dnia 22: jedna tabletka po 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia) razem z jedzeniem.

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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/040 42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu i
7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu
(opakowanie rozpoczynające leczenie)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ROZPOCZYNAJĄCE LECZENIE TYPU „PORTFELIK" (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH 20 MG) (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
tabletki powlekane
rywaroksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda czerwona tabletka powlekana przeznaczona na 1,2 i 3 tydzień zawiera 15 mg rywaroksabanu.
Każda brązowoczerwona tabletka powlekana przeznaczona na 4 tydzień zawiera 20 mg rywaroksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi zawiera:
42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu.
7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Opakowanie rozpoczynające leczenie

Opakowanie rozpoczynające leczenie przeznaczone jest tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.

Tył i przód opakowania

DAWKOWANIE I SCHEMAT DAWKOWANIA:

Dzień 1 do 21: Jedna tabletka po 15 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 15 mg rano i jedna tabletka wieczorem) z jedzeniem.
Od dnia 22: Jedna tabletka po 20 mg raz na dobę (przyjmowana o tej samej porze każdego dnia) z jedzeniem.

Rozpoczęcie leczenia	Xarelto 15 mg dwa razy na dobę	Pierwsze 3 tygodnie
Kontynuacja leczenia	Xarelto 20 mg raz na dobę	Od 4 tygodnia

W celu kontynuacji leczenia należy skonsultować się z lekarzem
Przyjmować z jedzeniem.

Xarelto 15 mg
Rozpoczęcie leczenia
15 mg
Dwa razy na dobę
Data rozpoczęcia
TYDZIEŃ 1, TYDZIEŃ 2, TYDZIEŃ 3
DZIEŃ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Piktogram słońca
Piktogram księżyca

Zmiana dawkowania
Xarelto 20 mg
20 mg
Raz na dobę
Przyjmowana o tej samej porze każdego dnia
Data zmiany dawkowania
TYDZIEŃ 4
DZIEŃ 22 DZIEŃ 23 DZIEŃ 24 DZIEŃ 25 DZIEŃ 26 DZIEŃ 27 DZIEŃ 28

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

(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 AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/040 42 tabletki powlekane po 15 mg rywaroksabanu i 7 tabletek powlekanych po 20 mg rywaroksabanu (opakowanie rozpoczynające leczenie)

13. NUMER SERII

(Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO LECZENIE W OPAKOWANIU TYPU „PORTFELIK" (42 TABLETKI POWLEKANE 15 MG I 7 TABLETEK POWLEKANYCH 20 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 15 mg tabletki
Xarelto 20 mg tabletki
rywaroksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE BUTELKI SZKLANEJ 100 ML (GRANULAT) (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
rywaroksaban
Dla dzieci o masie ciała poniżej 4 kg

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Granulat zawiera 19,69 mg rywaroksabanu na gram.
Szklana butelka zawiera 51,7 mg rywaroksabanu.
Po rekonstytucji zawiesina doustna zawiera 1 mg rywaroksabanu na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Butelka zawiera 2,625 g granulatu do rozpuszczenia w 50 ml wody.

1 butelka z granulatem
1 strzykawka na wodę o pojemności 50 ml
2 niebieskie strzykawki o pojemności 1 ml
1 łącznik

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy poprosić farmaceutę lub lekarza o wypełnienie następujących danych na recepcie:
Masa ciała dziecka: kg
Dawka dla dziecka: ml
Tę dawkę należy podawać dziecku trzy razy na dobę

Po przygotowaniu wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.
Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.

Podanie doustne tylko po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użycia przed zastosowaniem leku.

51,7 mg rywaroksabanu w 51,7 mL całkowitej objętości (po rozpuszczeniu w 50 mL wody)

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)

Po rekonstytucji zawiesina jest stabilna przez 14 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Nie zamrażać. Po rekonstytucji przechowywać w pionowej pozycji.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/050

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 1 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ SZKLANĄ 100 ML (GRANULAT) (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
rywaroksaban

Dla dzieci o masie ciała poniżej 4 kg.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Granulat zawiera 19,69 mg rywaroksabanu na gram.
Szklana butelka zawiera 51,7 mg rywaroksabanu.
Po rekonstytucji zawiesina doustna zawiera 1 mg rywaroksabanu na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
2,625 g granulatu do rozpuszczenia w 50 ml wody.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Po przygotowaniu wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.
Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.

Podanie doustne tylko po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użycia 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 (= data przygotowania + 14 dni):

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Nie zamrażać. Po rekonstytucji przechowywać w pionowej pozycji.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/050

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE BUTELKI SZKLANEJ 250 ML (GRANULAT) (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
rywaroksaban
Dla dzieci o masie ciała 4 kg i więcej.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Granulat zawiera 19,69 mg rywaroksabanu na gram.
Szklana butelka zawiera 103,4 mg rywaroksabanu.
Po rekonstytucji zawiesina doustna zawiera 1 mg rywaroksabanu na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Butelka zawiera 5,25 g granulatu do rozpuszczenia w 100 ml wody.

1 butelka z granulatem
1 strzykawka na wodę o pojemności 100 ml
2 niebieskie strzykawki o pojemności 5 ml
2 niebieskie strzykawki o pojemności 10 ml
1 łącznik

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy poprosić farmaceutę lub lekarza o wypełnienie następujących danych na recepcie:
Masa ciała dziecka: kg
Dawka dla dziecka: ml
Tę dawkę należy podawać dziecku (zaznaczyć odpowiednie):
□ Raz na dobę
□ Dwa razy na dobę
□ Trzy razy na dobę

Po przygotowaniu wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.
Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.

Podanie doustne tylko po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użycia przed zastosowaniem leku.

103,4 mg rywaroksabanu w 103,4 mL całkowitej objętości (po rozpuszczeniu w 100 mL wody)

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)
Po rekonstytucji zawiesina jest stabilna przez 14 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Nie zamrażać. Po rekonstytucji przechowywać w pionowej pozycji.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/051

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xarelto 1 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ SZKLANĄ 250 ML (GRANULAT) (NIEZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
rywaroksaban

Dla dzieci o masie ciała 4 kg i więcej.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Granulat zawiera 19,69 mg rywaroksabanu na gram.
Szklana butelka zawiera 103,4 mg rywaroksabanu.
Po rekonstytucji zawiesina doustna zawiera 1 mg rywaroksabanu na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
5,25 g granulatu do rozpuszczenia w 100 ml wody.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Po przygotowaniu wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.
Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.

Podanie doustne tylko po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją użycia 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 (= data przygotowania + 14 dni):

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Nie zamrażać. Po rekonstytucji przechowywać w pionowej pozycji.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/472/051

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

KARTA PACJENTA
[Xarelto 2,5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ opakowanie rozpoczynające leczenie]

Karta Pacjenta
Logo (Bayer)

Xarelto 2,5 mg (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)
Xarelto 10 mg (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)
Xarelto 15 mg (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)
Xarelto 20 mg (pole do zaznaczenia przepisanej dawki)

- 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:
Inne leki/choroby:

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

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

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

Co należy wiedzieć o leku Xarelto?

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

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

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

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

Jak przyjmować lek Xarelto?

W celu zapewnienia optymalnej ochrony lek Xarelto

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

KARTA PACJENTA
[Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej]

Karta Pacjenta
Logo (Bayer)

Xarelto 1 mg/ml
granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Informacja dla opiekunów/pacjentów
- Kartę należy zawsze przechowywać przy sobie
- Kartę należy pokazywać przed leczeniem każdemu lekarzowi lub dentyście

[kod QR], [adres strony www]
Obejrzeć film edukacyjny pokazujący jak przygotować i podawać zawiesinę doustną.

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

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

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

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 przerywać podawania/przyjmowania leku Xarelto bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ ryzyko powstania zakrzepów krwi może się zwiększyć.
- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xarelto należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych/przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- Należy poinformować lekarza, że pacjent/dziecko 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/podawania dziecku leku Xarelto bez wcześniejszej

konsultacji z lekarzem, jeśli wiadomo, że dziecko/pacjent jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia.

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

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

Jak podawać lek Xarelto dziecku?/ Jak przyjmować lek Xarelto?
W celu zapewnienia optymalnej ochrony lek Xarelto 1mg/ml trzeba przyjmować/podawać z karmieniem (mleko matki lub mleko modyfikowane) lub z jedzeniem.
Zawiesinę doustną można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią tej ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Pacjentowi podano lek Xarelto, ponieważ

- zdiagnozowano u niego ostry zespół wieńcowy (stan obejmujący zawał serca i niestabilną dławicę piersiową, ostry ból w klatce piersiowej) oraz stwierdzono podwyższone stężenie biomarkerów sercowych.
  Lek Xarelto zmniejsza u osób dorosłych ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca lub zmniejsza ryzyko śmierci z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.
  Lek Xarelto nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również:
  - kwasu acetylosalicylowego lub
  - kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu lub tyklopidyny.

  lub

- zdiagnozowano u niego duże ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi ze względu na chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych, która powoduje objawy.
  Lek Xarelto zmniejsza u osób dorosłych ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi (zdarzenia zakrzepowe na podłożu miażdżycowym).
  Lek Xarelto nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek. Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie również kwasu acetylosalicylowego.
  W niektórych przypadkach, jeśli pacjent otrzymuje lek Xarelto po zabiegu udrożnienia zwężonej lub zamkniętej tętnicy kończyny dolnej w celu przywrócenia przepływu krwi, lekarz może przepisać pacjentowi również klopidogrel, aby przyjmował go przez krótki czas dodatkowo do kwasu acetylosalicylowego.

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

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 (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np., wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ostry zespół wieńcowy i miał uprzednio krwawienie lub zakrzep krwi w mózgu (udar mózgu),
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych i wcześniej wystąpiło u niego krwawienie w mózgu (udar) lub doszło do zablokowania małych tętnic dostarczających krew do tkanek w głębokich strukturach mózgu (udar zatokowy) lub jeśli pacjent miał uprzednio zakrzep krwi w mózgu (udar mózgu niedokrwienny, niezatokowy) w ciągu ostatniego miesiąca),
- 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.
Lek Xarelto nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi niż kwas acetylosalicylowy, klopidogrel czy tyklopidyna, lekami hamującymi krzepnięcie krwi, takimi jak prasugrel lub tikagrelor.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje **zwiększone ryzyko krwawienia**, w takich stanach, jak:
  - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”),
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
  - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat,
  - jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg,
  - choroba wieńcowa z ciężką objawową niewydolnością serca,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

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

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:
- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):
  - bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Xarelto przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza
  - ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież
Tabletki Xarelto 2,5 mg **nie są zalecane 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. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
  - ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
  - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
  - inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol, prasugrel i tikagrelor (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności")),
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
  - niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Xarelto może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane"). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek XARELTO

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

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

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

Lek Xarelto nie będzie podawany pacjentowi jako jedyny lek.
Lekarz zleci pacjentowi przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Jeśli pacjent otrzymuje lek Xarelto po ostrym zespole wieńcowym, lekarz może również zlecić przyjmowanie klopidogrelu lub tyklopidyny.
Jeśli pacjent otrzymuje lek Xarelto po zabiegu udrożnienia zwężonej lub zamkniętej tętnicy kończyny dolnej w celu przywrócenia przepływu krwi, lekarz może przepisać pacjentowi również klopidogrel, aby przyjmował go przez krótki czas dodatkowo do kwasu acetylosalicylowego.

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

Kiedy przyjmować lek Xarelto
Leczenie lekiem Xarelto po ostrym zespole wieńcowym należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji ostrego zespołu wieńcowego, najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe (poprzez wstrzyknięcie) leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.
Lekarz powie pacjentowi, kiedy należy rozpocząć leczenie lekiem Xarelto, jeśli zdiagnozowano u niego chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych.
Lekarz zadecyduje jak długo należy kontynuować leczenie.

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

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

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi 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.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- **Oznaki krwawienia:**
  - krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
  - 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.

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

Oznaki ciężkich reakcji skórnych:
- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. języka lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (maksymalnie 1 na 10 000 osób).

Oznaki poważnych reakcji alergicznych
- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- 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,
- 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 (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- 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,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka.

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

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)
- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych komórek krwi, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- 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).

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

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xarelto
- Substancją czynną leku jest rywaroksaban. Jedna tabletka powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza (2910), laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Xarelto zawiera laktozę i sód".
  Otoczka tabletki: makrogol (3350), hypromeloza (2910), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane Xarelto 2,5 mg są jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „2,5" i trójkątem z drugiej strony.
Tabletki znajdują się:
- w blistrach zapakowanych w tekturowe pudełka, zawierających po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 lub 196 tabletek powlekanych lub
- w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w tekturowe pudełka zawierające 10 x 1 tabletkę lub 100 x 1 lub
- w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 x 1 tabletek powlekanych lub
- w butelkach po 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca
Wytwórca może zostać zidentyfikowany za pomocą numeru serii umieszczonego na bocznej ścianie tekturowego pudełka, na każdym blistrze lub butelce:

- Jeżeli pierwszymi znakami są BX, wytwórcą jest
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Niemcy

- Jeżeli pierwszymi znakami są IT, wytwórcą jest
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Włochy

- Jeżeli pierwszymi znakami są BT, wytwórcą jest
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku 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)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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 Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 10 mg tabletki powlekane
rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią tej ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, aby
- zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach, po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego. Lekarz przepisał ten lek, gdyż po operacji ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi jest zwiększone.
- 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 (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowaego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
  - umiarkowana lub ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
  - jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowaego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”),
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc.

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

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:
- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- Jeśli w trakcie zabiegu chirurgicznego u pacjenta planowane jest wykonanie nakłucia lędźwiowego lub założenie cewnika do kręgosłupa (np. w celu wykonania znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub w celu zmniejszenia bólu):
  - trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie,
  - należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po zakończeniu znieczulenia u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: drętwienie, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia w oddawaniu stolca lub czynności pęcherza moczowego, ponieważ w takim przypadku konieczne jest natychmiastowe leczenie.

Dzieci i młodzież
Tabletki Xarelto 10 mg **nie są zalecane 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. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
  - ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
  - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
  - inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
  - dronedaron lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
  - niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Xarelto może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzedzi lub maszyn.

Xarelto zawiera laktozę i sód.
Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.
Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek XARELTO

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

Ile tabletek należy zażyć

- W celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach, po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego
  Zalecana dawka to jedna tabletka Xarelto 10 mg przyjmowana raz na dobę.

- W leczeniu zakrzepów krwi w żyłach w nogach, zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc i do zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi.
  Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepów krwi, zalecana dawka to jedna tabletka 10 mg raz na dobę lub jedna tabletka 20 mg raz na dobę. Lekarz przepisał pacjentowi lek Xarelto 10 mg raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.
Lek Xarelto może być przyjmowany w czasie jedzenia lub niezależnie od posiłku.

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

Kiedy zażyć lek Xarelto
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.
Lekarz zadecyduje jak długo należy kontynuować leczenie.
W celu zapobiegania zakrzepom krwi w żyłach w nogach po operacjach wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego:
Pierwszą tabletkę należy zażyć w czasie od 6 do 10 godzin po zabiegu chirurgicznym.
U pacjentów po dużym zabiegu chirurgicznym stawu biodrowego leczenie trwa zwykle 5 tygodni.
U pacjentów po dużym zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego leczenie trwa zwykle 2 tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto
Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Xarelto, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie 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 tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- **Oznaki krwawienia:**

- Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
- 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.

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

Oznaki ciężkich reakcji skórnych:

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. języka lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalnie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (maksymalnie 1 na 10 000 osób).

Oznaki poważnych reakcji alergicznych
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią następując działania niepożądane:

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:
Częste działania niepożądane (*mogą wystąpić u 1 na 10 osób*)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i duże krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza)
- gorączka,
- 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,
- 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 (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza).

Rzadkie działania niepożądane (*mogą wystąpić u 1 na 1000 osób*)
- krwawienie do mięśni,
- cholestaza (zastój żółci), zapalenie wątroby w tym uszkodzenie komórek wątroby,
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka),
- obrzęk miejscowy,
- zbieranie się krwi (krwiak) w pachwinie jako powikłanie procedury cewnikowania serca, kiedy cewnik wprowadzany jest do tętnicy w nodze (tętniak rzekomy).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)
- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych komórek krwi, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- 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*).

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

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

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.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza (2910), laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Xarelto zawiera laktozę i sód".
  Otoczka: makrogol (3350), hypromeloza (2910), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Xarelto 10 mg są jasnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „10" i trójkątem z drugiej strony.
Tabletki znajdują się

- w blistrach zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierających po 5, 10, 14, 28, 30 lub 98 tabletek powlekanych lub
- w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze, zapakowanych w pudełka tekturowe, zawierające 10 x 1 lub 100 x 1 lub
- w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 x 1 tabletek powlekanych lub
- w butelkach zawierających 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Wytwórca może zostać zidentyfikowany za pomocą numeru serii umieszczonym na bocznej ścianie tekturowego pudełka, na każdym blistrze lub butelce:

- Jeżeli pierwszymi znakami są BX, wytwórcą jest
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Niemcy

- Jeżeli pierwszymi znakami są IT, wytwórcą jest
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Włochy

- Jeżeli pierwszymi znakami są BT, wytwórcą jest
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku 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)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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 Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje
Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban.
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 stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała 30 kg lub więcej, aby:
- leczyć zakrzepy krwi i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc, po trwającym co najmniej 5 dni leczeniu początkowym wstrzykiwanymi lekami stosowanymi w leczeniu zakrzepów krwi.

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 (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
  - ciężka choroba nerek w przypadku dorosłych oraz umiarkowana lub ciężka choroba nerek w przypadku dzieci i młodzieży, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”),
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc.

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

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:
- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):

- bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Xarelto przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza,
- ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież
Tabletki Xarelto **nie są zalecane dla dzieci o masie ciała poniżej 30 kg**.
Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku Xarelto u dzieci i młodzieży we wskazaniach dla dorosłych.

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. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
  - ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
  - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
  - inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
  - niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Xarelto może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których

występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Xarelto

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

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

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

Ile tabletek należy zażyć
- **Dorośli**
  - W zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie
    Zalecana dawka to jedna tabletka Xarelto 20 mg raz na dobę.
    Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki Xarelto 15 mg raz na dobę.

    Jeśli u pacjenta konieczna jest procedura udrożnienia naczyń krwionośnych w sercu (nazywana przezskórną interwencją wieńcową – PCI z założeniem stentu) to istnieją ograniczone dowody na zmniejszenie dawki do jednej tabletki Xarelto 15 mg raz na dobę (lub jednej tabletki Xarelto 10 mg raz na dobę w przypadku zaburzenia czynności nerek) w skojarzeniu z lekiem przeciwpłytkowym takim jak klopidogrel.

  - 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 Xarelto 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie.
    Do leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna tabletka Xarelto 20 mg raz na dobę.
    Po co najmniej 6 miesiącach leczenia zakrzepów krwi, lekarz może zdecydować o kontynuacji leczenia stosując jedną tabletkę 10 mg raz na dobę lub jedną tabletkę 20 mg raz na dobę. Jeśli pacjent ma problemy z nerkami i przyjmuje jedną tabletkę Xarelto 20 mg raz na dobę, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do tabletki Xarelto 15 mg raz na dobę, jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstawania kolejnych zakrzepów krwi.

- **Dzieci i młodzież**
  Dawka leku Xarelto zależy od masy ciała i będzie obliczona przez lekarza.
  - Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o **masie ciała od 30 kg do poniżej 50 kg** to jedna tabletka **Xarelto 15 mg** raz na dobę.
  - Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o **masie ciała 50 kg** lub więcej to jedna tabletka **Xarelto 20 mg** raz na dobę.

Każdą dawkę Xarelto należy przyjmować podczas posiłku, popijając napojem (np. wodą lub sokiem). Tabletki należy przyjmować codziennie o mniej więcej tej samej porze. Należy pomyśleć o ustawieniu alarmu przypominającego.
Dla rodziców lub opiekunów: należy obserwować dziecko aby być pewnym, że przyjęło całą dawkę.

Dawka leku Xarelto jest uzależniona jest od masy ciała, dlatego ważne jest, aby przychodzić na umówione wizyty do lekarza, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od zmiany wagi.
Nigdy nie dostosowywać dawki samodzielnie. W razie potrzeby lekarz dostosuje dawkę.

Nie dzielić tabletki, aby uzyskać części dawki tabletki. Jeśli konieczna jest mniejsza dawka, należy zastosować inną postać leku Xarelto granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
Dla dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować lek Xarelto w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.
Jeśli zawiesina doustna nie jest dostępna, można rozgnieść tabletkę Xarelto i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed przyjęciem. Po tej mieszaninie należy spożyć posiłek. W razie potrzeby lekarz może również podać rozgniecioną tabletkę przez zgłębnik żołądkowy.

W przypadku wyplucia dawki lub wymiotów
- krócej niż 30 minut od przyjęcia leku Xarelto, należy przyjąć nową dawkę.
- dłużej niż 30 minut od przyjęcia leku Xarelto, **nie** przyjmować nowej dawki. W takim przypadku następną dawkę Xarelto należy przyjąć o zwykłej porze.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wielokrotnego wypluwania dawki lub wymiotów po przyjęciu leku Xarelto.

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.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi w mózgu (udar) i innych naczyniach krwionośnych w organizmie:
Jeśli praca serca wymaga przywrócenia prawidłowego rytmu za pomocą zabiegu kardiowersji, Xarelto należy przyjmować w czasie zaleconym przez lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto
- Dorośli, dzieci i młodzież:
  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.

- Dorośli:
  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.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xarelto
Jeżeli pacjent przyjął za dużo tabletek Xarelto, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

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 tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, 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.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:
- **Oznaki krwawienia:**
- Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!),
- 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**.**

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

Oznaki ciężkich reakcji skórnych
- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. języka lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (maksymalnie 1 na 10 000 osób).

Oznaki ciężkich reakcji alergicznych
- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych u dorosłych, dzieci i młodzieży:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,

- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- 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,
- 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 (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- 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,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka.

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

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)
- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych komórek krwi, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- 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).

<u>Działania niepożądane u dzieci i młodzieży</u>
Ogólnie działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych lekiem Xarelto były podobne pod względem rodzaju do tych obserwowanych u dorosłych i miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
- ból głowy
- gorączka

- krwawienie z nosa, wymioty

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- szybkie bicie serca
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny (barwnika żółciowego)
- małopłytkowość (mała liczba płytek, które są komórkami pomagającymi w krzepnięciu krwi)
- nadmierne krwawienie miesiączkowe

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie podkategorii bilirubiny (bilirubiny bezpośredniej, barwnika żółciowego).

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

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

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.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza (2910), laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Xarelto zawiera laktozę i sód".
  Otoczka: makrogol (3350), hypromeloza (2910), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

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

- w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 pudełek każde po 10 x 1 tabletek powlekanych lub
- w butelkach zawierających po 100 tabletek powlekanych.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Wytwórca może zostać zidentyfikowany za pomocą numeru serii umieszczonym na bocznej ścianie tekturowego pudełka, na każdym blistrze lub butelce:

- Jeżeli pierwszymi znakami są BX, wytwórcą jest
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Niemcy

- Jeżeli pierwszymi znakami są IT, wytwórcą jest
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Włochy

- Jeżeli pierwszymi znakami są BT, wytwórcą jest
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku 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)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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 Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

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

Opakowanie rozpoczynające leczenie
Nie stosować u dzieci.
rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią tej ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban i stosuje się u osób dorosłych, aby:
- 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 (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xarelto
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, w takich stanach, jak:
  - ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna) przy zmianie leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy (patrz punkt „Inne leki i Xarelto”),
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku (gardło i przełyk) np. z powodu choroby refluksowej przełyku (cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku) lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- u pacjentów z protezami zastawek,
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi lub planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc.

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

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:
- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji,
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):
  - bardzo ważne jest, aby przyjąć lek Xarelto przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza,
  - ze względu na konieczność zachowania szczególnej ostrożności należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia.

Dzieci i młodzież
Opakowanie rozpoczynające leczenie Xarelto **nie jest zalecane dla osób w wieku poniżej 18 lat**, ponieważ jest specjalnie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia dorosłych pacjentów i nie jest właściwe do stosowania 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. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
  - ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
  - niektóre leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
  - inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
  - leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
  - niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Xarelto może powodować zawroty głowy (częste działania niepożądane) i omdlenia (niezbyt częste działania niepożądane) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Pacjenci, u których występują te działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Xarelto

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

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

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

Ile tabletek należy zażyć
Zalecana dawka to jedna tabletka Xarelto 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Do leczenia po 3 tygodniach zalecana dawka to jedna tabletka Xarelto 20 mg raz na dobę.
Opakowanie rozpoczynające leczenie Xarelto 15 mg i 20 mg jest przeznaczone tylko na pierwsze 4 tygodnie leczenia.
Po przyjęciu tabletek z tego opakowania leczenie będzie kontynuowane w schemacie Xarelto 20 mg raz na dobę po konsultacji z lekarzem.
Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki po 3 tygodniach leczenia do tabletki Xarelto 15 mg raz na dobę, jeśli ryzyko krwawienia jest większe niż ryzyko powstawania kolejnych zakrzepów krwi.

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. Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Xarelto
- 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.

- Jeśli pacjent przyjmuje jedną tabletkę 20 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.

Przerwanie przyjmowania leku Xarelto
Nie wolno przerywać stosowania leku Xarelto bez uprzedniego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek Xarelto leczy i zapobiega wystąpieniu ciężkich chorób.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Jak inne leki o podobnym działaniu zmniejszającym tworzenie się zakrzepów krwi, 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.

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

- **Oznaki krwawienia:**

- Krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast wezwać pomoc lekarską!);
- 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**.**

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

Oznaki poważnych reakcji skórnych:

- rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. języka lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (maksymalnie 1 na 10 000 osób).

Oznaki ciężkich reakcji alergicznych:

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.

Częstość występowania ciężkich reakcji uczuleniowych jest bardzo rzadka (reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i niezbyt częsta (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny może wystąpić u 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- 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,
- 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 (patrz powyższe oznaki krwawienia),
- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- zaburzenia czynności wątroby (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności niektórych,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka,
- enzymów trzustkowych lub wątrobowych lub liczby płytek krwi.

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

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)
- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych komórek krwi, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- 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).

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

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: Termin ważności i na każdym opakowaniu typu „portfelik" po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Rozgniecione tabletki
Rozgniecione tabletki są stabilne w wodzie lub przecierze jabłkowym do 4 godzin.

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 odpowiednio 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, hypromeloza (2910), laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Xarelto zawiera laktozę i sód".
  Otoczka: makrogol (3350), hypromeloza (2910), 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 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.
Opakowanie rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia: każde opakowanie z 49 tabletkami powlekanymi na pierwsze 4 tygodnie leczenia zawiera:
42 tabletki powlekane Xarelto 15 mg i 7 tabletek powlekanych Xarelto 20 mg w opakowaniu typu „portfelik".

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Wytwórca może zostać zidentyfikowany za pomocą numeru serii umieszczonym na bocznej ścianie tekturowego pudełka, na każdym blistrze lub butelce:

- Jeżeli pierwszymi znakami są BX, wytwórcą jest
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Niemcy

- Jeżeli pierwszymi znakami są IT, wytwórcą jest
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Włochy

- Jeżeli pierwszymi znakami są BT, wytwórcą jest
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku 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)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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 Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xarelto 1 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
rywaroksaban

Należy zapoznać się z treścią tej ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje. Ulotka jest skierowana do pacjenta oraz rodzica lub opiekuna, który będzie podawać ten lek dziecku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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

1. Co to jest lek Xarelto i w jakim celu się go stosuje
Lek Xarelto zawiera substancję czynną rywaroksaban.
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.

Lek Xarelto stosuje się u donoszonych noworodków, niemowląt i małych dzieci, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, aby:
- leczyć zakrzepy krwi i zapobiec ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc, po trwającym co najmniej 5 dni leczeniu początkowym wstrzykiwanymi lekami stosowanymi w leczeniu zakrzepów krwi.

Należy przeczytać i przestrzegać instrukcji użycia, dostarczonej z lekiem, ponieważ zawiera ona informacje o sposobie przygotowania i przyjmowania lub podawania leku Xarelto w postaci zawiesiny doustnej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem leku Xarelto

Kiedy nie przyjmować ani nie podawać leku Xarelto
Jeśli
- pacjent ma uczulenie na rywaroksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- u pacjenta występuje nadmierne krwawienie,
- u pacjenta występuje choroba lub stan narządu ciała prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu),
- pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, dabigatran, apiksaban lub heparynę), z wyjątkiem
  - zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub
  - jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyle lub tętnicy,
- u pacjenta występuje choroba wątroby związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia,
- pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie stosować ani podawać leku Xarelto, a także poinformować lekarza, jeżeli pacjent, rodzic lub opiekun przypuszcza, że zaistniały u niego lub u dziecka opisane powyżej okoliczności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Xarelto należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli:
- u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia. Może to występować w takich sytuacjach jak:
  - umiarkowana lub ciężka choroba nerek, ponieważ czynność nerek może mieć wpływ na ilość leku oddziałującego w organizmie pacjenta,
  - zaburzenia krzepnięcia krwi,
  - przyjmowanie innych leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban lub heparyna), jeśli jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt „Kiedy nie przyjmować ani nie podawać leku Xarelto”),
  - bardzo podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, które nie zmniejsza się pomimo stosowania leków,
  - choroby żołądka lub jelit, które mogą powodować krwawienie np. zapalenie jelit i żołądka lub zapalenie przełyku z powodu choroby, w której dochodzi do cofania się kwasu żołądkowego do przełyku lub nowotwory zlokalizowane w żołądku lub jelitach lub układzie płciowym lub układzie moczowym,
  - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia),
  - choroba płuc, w której oskrzela są rozszerzone i wypełnione ropą (rozstrzenie oskrzeli) lub wcześniejsze krwawienie z płuc,
- pacjent ma protezę zastawki,
- u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów),
- u pacjenta stwierdzono nieprawidłowe ciśnienie krwi
- planowany jest zabieg chirurgiczny lub inne leczenie mające na celu usunięcie zakrzepu z płuc.

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

Nie podawać leku Xarelto dzieciom w wieku poniżej 6 miesięcy, które
- urodziły się przed 37. tygodniem ciąży lub
- ważą poniżej 2,6 kg lub
- były karmione piersią lub sztucznie przez krócej niż 10 dni.

W takich przypadkach nie można niezawodnie ustalić dawkowania leku Xarelto i nie było to badane u dzieci.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:
- trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia lub podania leku Xarelto w ściśle określonym czasie przed lub po operacji.
- jeśli w trakcie operacji planowane jest cewnikowanie lub wykonanie nakłucia kręgosłupa (np. dla znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego lub złagodzenia bólu):
  - bardzo ważne jest, aby przyjąć lub podać lek Xarelto przed i po wykonaniu nakłucia lub usunięciu cewnika, zgodnie z zaleceniami lekarza
  - należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego po zakończeniu znieczulenia. W takim przypadku konieczna jest pilna konsultacja medyczna.

Dzieci i młodzież
Zawiesina doustna Xarelto jest przeznaczona do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach.

Inne leki i Xarelto
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta 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. flukonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol), chyba że są one stosowane jedynie miejscowo na skórę,
  - ketokonazol w tabletkach (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt dużo kortyzolu),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. klarytromycyna, erytromycyna),
  - niektóre leki stosowane w zakażeniu HIV lub leczeniu AIDS (np. rytonawir),
  - inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. enoksaparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, takie jak warfaryna lub acenokumarol),
  - leki łagodzące stan zapalny i ból (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy),
  - dronedaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca,
  - niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI)).

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią
- **Nie przyjmować ani nie podawać leku Xarelto**, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią.
- Jeżeli istnieje **ryzyko**, że pacjentka może **zajść w ciążę**, należy w czasie przyjmowania leku Xarelto zastosować skuteczną metodę **antykoncepcji**.
- Jeśli w czasie przyjmowania leku Xarelto pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje, w jaki sposób ma być kontynuowane leczenie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Xarelto może powodować zawroty głowy i omdlenia. Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Xarelto zawiera benzoesan sodu i sód.
Lek zawiera 1,8 mg benzoesanu sodu (E 211) w każdym ml zawiesiny doustnej. Benzoesan sodu może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia). Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mililitr, to znaczy lek uznaje się za„wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lub podawać lek Xarelto

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

Należy upewnić się, że w przeznaczonym do tego celu obszarze pudełka zapisane są prawidłowe informacje dotyczące ilości i częstości przyjmowania lub podawania leku Xarelto. Jeśli nie, należy zwrócić się do farmaceuty lub lekarza o podanie takich informacji.

Instrukcja użycia
Aby dowiedzieć się jak przygotować, przyjąć lub podać Xarelto zawiesinę doustną należy:
- Zapoznać się z broszurą zawierającą instrukcje stosowania, dołączoną do opakowania
- Obejrzeć film edukacyjny, który jest dostępny poprzez kod QR zamieszczony w Karcie Pacjenta, dołączonej do opakowania

Sposób przygotowania i przyjmowania lub podawania zawiesiny doustnej Xarelto można znaleźć w broszurze z instrukcją użycia dołączonej do opakowania.

Jak przyjmować lub podawać
Zawiesinę doustną Xarelto należy podawać z karmieniem (mleko matki lub mleko modyfikowane) lub przyjmować z posiłkiem. Każdą dawkę leku Xarelto należy połykać z jedną typową porcją płynu (np. od 20 ml u dzieci w wieku 6 miesięcy do 240 ml u młodzieży). Ta typowa porcja może obejmować stosowaną ilość napju do karmienia (np. mleko matki, mleko dla niemowląt, napój odżywczy).

Lekarz może podawać zawiesinę doustną również przez zgłębnik żołądkowy.

Ile leku przyjmować lub podawać
Dawka leku Xarelto zależy od masy ciała pacjenta. Będzie obliczona przez lekarza jako ilość (objętość) w mililitrach (ml) zawiesiny doustnej. Należy ją odmierzyć niebieską strzykawką (o pojemności 1 ml, 5 ml lub 10 ml, patrz tabela 1), dostarczoną razem z tym lekiem. Lekarz przepisze wymaganą objętość łącznie z konkretną strzykawką, którą pacjent powinien zastosować.
Lekarz powie, ile zawiesiny doustnej pacjent musi przyjąć.
Poniżej przedstawiona jest tabela, którą wykorzysta lekarz. **Nie dostosowywać samodzielnie dawki.**

Wszystkie materiały potrzebne do przygotowania i podania zawiesiny doustnej są dostarczone z lekiem (z wyjątkiem wody pitnej). Należy stosować wodę niegazowaną aby unikać pęcherzyków powierza. Do podawania leku Xarelto **używać tylko dołączonej strzykawki**, aby zapewnić dokładne

dawkowanie. Nie używać żadnej innej metody do podawania roztworu, np. innej strzykawki, łyżeczki itp.

Ponieważ dawka leku Xarelto jest zależna jest od masy ciała, ważne jest, aby przychodzić na umówione wizyty do lekarza, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki do zmiany wagi, zwłaszcza w przypadku dzieci o masie ciała poniżej 12 kg. Zapewnia to, że dziecko otrzyma prawidłową dawkę leku Xarelto.

Tabela 1: Zalecana dawka leku Xarelto u dzieci

<table>
<tr><th>Masa ciała [kg]</th><th>Pojedyncza dawka*</th><th>Częstość przyjmowania na dobę</th><th>Całkowita dawka dobowa *</th><th>Odpowiednia niebieska strzykawka</th></tr>
<tr><td>2,6 do poniżej 3</td><td>0,8 ml</td><td rowspan="8">3 razy</td><td>2,4 ml</td><td rowspan="2">1 ml</td></tr>
<tr><td>3 do poniżej 4</td><td>0,9 ml</td><td>2,7 ml</td></tr>
<tr><td>4 do poniżej 5</td><td>1,4 ml</td><td>4,2 ml</td><td rowspan="6">5 ml</td></tr>
<tr><td>5 do poniżej 7</td><td>1,6 ml</td><td>4,8 ml</td></tr>
<tr><td>7 do poniżej 8</td><td>1,8 ml</td><td>5,4 ml</td></tr>
<tr><td>8 do poniżej 9</td><td>2,4 ml</td><td>7,2 ml</td></tr>
<tr><td>9 do poniżej 10</td><td>2,8 ml</td><td>8,4 ml</td></tr>
<tr><td>10 do poniżej 12</td><td>3,0 ml</td><td>9,0 ml</td></tr>
<tr><td>12 do poniżej 30</td><td>5,0 ml</td><td>2 razy</td><td>10,0 ml</td><td>5 ml lub 10 ml</td></tr>
<tr><td>30 do poniżej 50</td><td>15,0 ml</td><td rowspan="2">raz</td><td>15,0 ml</td><td rowspan="2">10 ml</td></tr>
<tr><td>50 lub więcej</td><td>20,0 ml</td><td>20,0 ml</td></tr>
<tr><td colspan="5">* 1 ml zawiesiny doustnej odpowiada 1 mg rywaroksabanu</td></tr>
</table>

Lekarz może również przepisać tabletki, jeśli pacjent może przełykać tabletkę i waży przynajmniej 30 kg.

Kiedy przyjmować lub podawać lek Xarelto

Zawiesinę doustną należy przyjmować lub podawać zgodnie z instrukcją każdego dnia, aż lekarz powie, aby przestać.
Należy przyjmować lub podawać zawiesinę doustną codziennie o tej samej porze, aby łatwiej o tym pamiętać. Należy pomyśleć o ustawieniu alarmu jako przypomnienia.
Należy obserwować dziecko aby mieć pewność, że została przyjęta cała dawka.

Jeśli lekarz powiedział, aby przyjmować lub podawać lek Xarelto:
- jeden raz na dobę, należy to robić w odstępie około 24 godzin
- dwa razy na dobę, należy to robić w odstępie około 12 godzin
- trzy razy na dobę, należy to robić w odstępie około 8 godzin

Lekarz podejmie decyzję, jak długo pacjent musi kontynuować leczenie.

W przypadku wyplucia dawki lub wymiotów

- krócej niż 30 minut od przyjęcia leku Xarelto, należy przyjąć lub podać nową dawkę.
- dłużej niż 30 minut od przyjęcia leku Xarelto, **nie przyjmować** ani nie podawać nowej dawki. Kontynuować przyjmowanie lub podać następną dawkę Xarelto o następnej zaplanowanej porze.

Skontaktować się z lekarzem w przypadku wielokrotnego wypluwania dawki lub wymiotów po przyjęciu leku Xarelto.

Pominięcie przyjęcia lub podania leku Xarelto

- **Jeśli lek Xarelto jest przyjmowany lub podawany raz na dobę**, należy przyjąć lub podać pominiętą dawkę Xarelto jak najszybciej po przypomnieniu sobie tego samego dnia. Jeśli nie

jest to możliwe, należy pominąć dawkę. Następnie przyjąć lub podać następną dawkę Xarelto następnego dnia. Nie przyjmować ani nie podawać więcej niż jednej dawki na dobę.

- **Jeśli lek Xarelto jest przyjmowany lub podawany dwa razy na dobę:**
  - Pominięcie dawki porannej: Pominiętą dawkę należy przyjąć lub podać jak najszybciej po przypomnieniu. Można ją przyjąć lub podać razem z dawką wieczorną.
  - Pominięcie dawki wieczornej: Pominiętą dawkę można przyjąć lub podać tylko tego samego wieczora. Nie przyjmować ani nie podawać dwóch dawek następnego dnia rano.
- **Jeśli lek Xarelto jest przyjmowany lub podawany trzy razy na dobę,** nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować następną zaplanowaną dawkę (podawaną co 8 godzin).

W dniu następującym po pominiętej dawce leczenie należy kontynuować w sposób zalecony przez lekarza raz, dwa razy lub trzy razy na dobę.

Przyjęcie lub podanie większej niż zalecana dawki leku Xarelto
W przypadku zażycia lub podania zbyt dużej ilości zawiesiny doustnej Xarelto, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Przyjęcie lub podanie zbyt dużej dawki leku Xarelto zwiększa ryzyko krwawienia.

Przerwanie przyjmowania lub podawania leku Xarelto
Nie przerywać leczenia lekiem Xarelto bez uprzedniego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek Xarelto leczy i zapobiega wystąpieniu ciężkich chorób.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego 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 zmniejszające tworzenie się zakrzepów krwi, 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.

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

- **Oznaki krwawienia**
  - krwawienie do mózgu lub wnętrza czaszki (objawy mogą obejmować ból głowy, jednostronny niedowład, wymioty, drgawki, obniżenie poziomu świadomości i sztywność karku. Poważny nagły przypadek medyczny. Należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską!)
  - 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.

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

- **Oznaki ciężkich reakcji skórnych**
  - rozległa, ostra wysypka skórna, powstawanie pęcherzy lub zmiany na błonie śluzowej np. języka lub oczu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
  - reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, zapalenie narządów wewnętrznych, zaburzenia krwi i ogólnoustrojowe (zespół DRESS).

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (maksymalnie 1 na 10 000 osób).

- **Oznaki ciężkich reakcji alergicznych**

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła; pokrzywka i trudności w oddychaniu; nagły spadek ciśnienia krwi.
  Ciężkie reakcje alergiczne występują bardzo rzadko (reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób) i niezbyt często (obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny; mogą wystąpić u 1 na 100 osób).

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych co może spowodować bladość skóry i być przyczyną osłabienia lub duszności,
- krwawienie z żołądka lub jelita, krwawienie z układu moczowo-płciowego (w tym krew w moczu i ciężkie krwawienia menstruacyjne), krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł,
- krwawienie do oka (w tym krwawienie z białkówki oka),
- krwawienie do tkanek lub jam ciała (krwiak, siniaczenie),
- pojawienie się krwi w plwocinie (krwioplucie) podczas kaszlu,
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne,
- krwawienie po operacji,
- sączenie się krwi lub płynu z rany po zabiegu chirurgicznym,
- obrzęk kończyn,
- ból kończyn,
- zaburzenia czynności nerek (można zaobserwować w badaniach wykonanych przez lekarza),
- gorączka,
- 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,
- 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 wnętrza czaszki (patrz powyższe, możliwe działania niepożądane, które mogą być oznaką krwawienia)

- krwawienie do stawu powodujące ból i obrzęk,
- trombocytopenia (mała liczba płytek krwi, komórek biorących udział w krzepnięciu krwi),
- reakcje alergiczne, w tym alergiczne reakcje skórne,
- 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,
- omdlenia,
- złe samopoczucie,
- przyspieszone tętno,
- suchość w jamie ustnej,
- pokrzywka.

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

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)

- nagromadzenie eozynofili, rodzaju białych granulocytarnych komórek krwi, które powodują zapalenie w płucach (eozynofilowe zapalenie płuc).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niewydolność nerek po ciężkim krwawieniu,
- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do niezdolności nerek do prawidłowej pracy (nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi),
- 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).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży
Ogólnie działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży leczonych lekiem Xarelto były podobne pod względem rodzaju do tych obserwowanych u dorosłych i miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
- ból głowy,
- gorączka,
- krwawienie z nosa,
- wymioty,

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)
- szybkie bicie serca,
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie stężenia bilirubiny (barwnika żółciowego),
- małopłytkowość (mała liczba płytek, które są komórkami pomagającymi w krzepnięciu krwi),
- nadmierne krwawienie miesiączkowe,

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób,)
- wyniki badania krwi mogą wykazać zwiększenie podkategorii bilirubiny (bilirubiny bezpośredniej, barwnika żółciowego).

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

5. Jak przechowywać lek Xarelto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Po przygotowaniu okres ważności zawiesiny to 14 dni w temperaturze pokojowej.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Nie zamrażać. Przygotowaną zawiesinę przechowywać w pionowej pozycji.

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 szklana butelka zawiera:
  - 51,7 mg rywaroksabanu, do dodania 50 ml wody lub
  - 103,4 mg rywaroksabanu, do dodania 100 ml wody.

Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 1 mg rywaroksabanu.

- Pozostałe składniki to:
  Kwas cytrynowy bezwodny (E 330), hypromeloza (2910), mannitol (E 421), celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloceluloza sodowa, benzoesan sodu (E 211) (patrz punkt 2 „Xarelto zawiera benzoesan sodu i sód"), sukraloza (E 955), guma ksantanowa (E 415), aromat słodki i kremowy (składa się z substancji aromatycznych, maltodekstryny (kukurydzianej), glikolu propylenowego (E 1520) i gumy akacjowej (E 414)).

Jak wygląda lek Xarelto i co zawiera opakowanie

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Xarelto to biały granulat w szklanej butelce z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Wielkości opakowań

- Dla dzieci o masie ciała poniżej 4 kg:
  Składane pudełko z jedną butelką z brązowego szkła , zawierającą 2,625 g granulatu (co odpowiada 51,7 mg rywaroksabanu), dwiema niebieskimi strzykawkami o pojemności 1 ml , jedną strzykawką na wodę o pojemności 50 ml i jednym łącznikiem.
- Dla dzieci o masie ciała 4 kg lub więcej:
  Składane pudełko z jedną butelką z brązowego szkła , zawierającą 5,25 g granulatu (co odpowiada 103,4 mg rywaroksabanu), dwiema niebieskimi strzykawkami o pojemności 5 ml i dwiema o pojemności 10 ml , jedną strzykawką na wodę o pojemności 100 ml i jednym łącznikiem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Indywidualnie dostosowana do masy ciała objętość dawki i częstość stosowania powinny być określone przez lekarza. Powinno być to napisane na opakowaniu zewnętrznym podczas przekazywania rodzicom, opiekunom lub pacjentom.
Należy uważnie przestrzegać broszury z instrukcją użycia, dołączonej do każdego opakowania.

Obejrzeć film edukacyjny, który jest dostępny poprzez kod QR zamieszczony w Karcie Pacjenta, dołączonej do opakowania

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku 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)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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 Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Instrukcja użycia

Instrukcja użycia

Xarelto 1 mg/ml

Butelka zawierająca 2,625 g granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej
Substancja czynna: Rywaroksaban

Przygotowanie i podanie zawiesiny doustnej (mieszaniny granulatu i wody)

Słowniczek i symbole

- Granulat: proszek (dostarczony w butelce) zawierający substancję czynną
- Strzykawka na wodę o pojemności 50 ml, stosowana do odmierzania i dodawania 50 ml wody do butelki zawierającej granulat Xarelto.
- Zawiesina: mieszanina granulatu i wody (do podania doustnego)
- Niebieska strzykawka; strzykawka z niebieskim tłokiem do pobierania i podawania doustnego leku Xarelto

Uwaga: Zapoznać się z instrukcją użycia w celu uzyskania istotnych informacji dotyczących ostrzeżeń i środków ostrożności.

Zapoznać się z instrukcją użycia

Chronić przed nasłonecznieniem

Chronić przed wilgocią

Wytwórca

Data produkcji

Termin ważności

Numer referencyjny

Numer serii

Tylko do podania doustnego

Niebieska strzykawka – Pojedynczy pacjent, wielokrotnego użytku

Strzykawka na wodę – tylko do jednorazowego użytku i nie do ponownego użycia

Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone

Wyrób medyczny

Oznakowanie zgodności CE

Przed rozpoczęciem

- Przed zastosowaniem leku Xarelto po raz pierwszy i przed podaniem każdej dawki należy uważnie przeczytać wszystkie części instrukcji użycia.
- Obejrzeć film edukacyjny, który jest dostępny poprzez kod QR zamieszczony w Karcie Pacjenta, dołączonej do opakowania.
- Przed rozpoczęciem należy być pewnym, że instrukcje zostały zrozumiane. Jeśli nie, należy zadzwonić do lekarza.
- Więcej informacji na temat leku Xarelto można znaleźć w ulotce dla pacjenta.

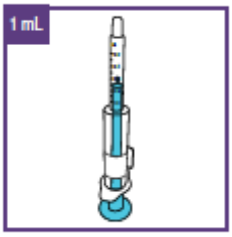
Zawartość opakowania

Każde opakowanie leku Xarelto zawiera następujące elementy:

1 butelka z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierająca granulat Xarelto.

1 zapakowana strzykawka na wodę (tylko do jednorazowego użycia)

1 zapakowany łącznik do butelki



2 zapakowane niebieskie strzykawki o pojemności 1 ml

1 Instrukcja użycia (ten dokument)

1 Ulotka dla pacjenta
Dostarcza ważnych informacji o leku Xarelto.

1 Karta Pacjenta
Ważne informacje w nagłym przypadku.
Do noszenia ze sobą przez pacjenta przez cały czas i przedstawiania wszystkim lekarzom lub dentystom przed leczeniem.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Nie rozpakowywać poszczególnych elementów, dopóki nie będzie to zalecone w instrukcji.
Nie stosować leku Xarelto, jeśli jakiekolwiek części były otwarte lub są uszkodzone.
Nie stosować leku Xarelto po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Do przygotowania zawiesiny używać **tylko** niegazowanej wody pitnej aby zapobiec występowaniu pęcherzyków powietrza. Oznacza to, że można stosować zarówno:
  - świeżą wodę wodociągową lub
  - niegazowaną wodę mineralną
- Bardzo ważne jest dodanie precyzyjnej ilości wody do granulatu w butelce, aby zapewnić prawidłowe stężenie leku Xarelto.
  - Użyć strzykawki na wodę do odmierzenia 50 ml wody, patrz więcej informacji poniżej.
  - Bardzo starannie odmierzać ilość wody, która ma być dodana do butelki.
- Po przygotowaniu zawiesinę można stosować przez 14 dni jeśli przechowywana jest w temperaturze pokojowej.
  Termin ważności zawiesiny (data przygotowania plus 14 dni) należy zapisać w przeznaczonym do tego celu polu na etykiecie butelki.
- **Nie** przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. **Nie** zamrażać.
  Jeśli zawiesina była przechowywana w lodówce, należy poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez zawiesinę przed pobraniem odpowiedniej dawki.
- Wstrząsać zawiesinę **przez co najmniej 60 sekund** w celu przygotowania.
- Wstrząsać zawiesinę **przez co najmniej 10 sekund** przed każdym podaniem.
- Bardzo ważne jest, aby podać przepisaną objętość dawki Xarelto.
  - Należy upewnić się, że zna się przepisaną dawkę i częstość podawania. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę jeśli nie wiadomo jaka dawka i częstość podania zostały przepisane.
  - Uważnie dostosować niebieską strzykawkę zgodnie z przepisaną objętością.
  - Przepisaną dawkę należy podawać przy użyciu niebieskiej strzykawki. Należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących częstotści podawania oraz dawki.
  - Przed podaniem zawiesiny doustnej należy sprawdzić, czy w niebieskiej strzykawce występują pęcherzyki powietrza.
- Jeśli dziecko wielokrotnie nie przyjmuje całej wymaganej dawki lub wypluwa jej część, należy zadzwonić do lekarza dziecka, aby dowiedzieć się, co zrobić.
- W okresie między dawkami należy przechowywać zawiesinę doustną w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Należy zachować instrukcję użycia, aby móc się z nią zapoznawać później podczas stosowania leku Xarelto.

Stosowanie leku Xarelto

- Zawiesina Xarelto jest przeznaczona tylko do podania doustnego.
- Objętość i częstość podawania leku Xarelto zależą od masy ciała dziecka, tak że będą się

zmieniać w miarę upływu czasu, jeśli dziecko będzie otrzymywać lek Xarelto przez dłuższy czas.
  - Lekarz dziecka poinformuje o prawidłowej objętości dawki.
  - **Nie należy samemu zmieniać dawkowania**.
  - **Zawsze** stosować objętość przepisaną przez lekarza dziecka i mieć prawidłowe dawkowanie i częstość podawania zapisane w przeznaczonym do tego celu polu na zewnątrz pudełka.
    Jeśli nie jest to napisane w polu, należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty o podanie takich informacji.
- Należy postępować zgodnie ze szczegółową instrukcją użycia podaną w poniższych rozdziałach.
  Należy stosować się do instrukcji dotyczących podawania (patrz ulotka dla pacjenta):

1. Przygotowanie zawiesiny doustnej

Krok 1.1: Przygotowanie

Przygotowanie zawiesiny należy przeprowadzać jednokrotnie z każdym nowym opakowaniem.
Przed przygotowaniem zawiesiny:

a. Dokładnie umyć ręce mydłem a następnie wysuszyć je.

b. Sprawdzić termin ważności na etykiecie na pudełku.
Nie używać leku po upływie terminu ważności leku.

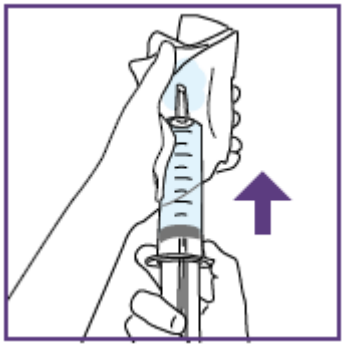
c. Przygotować następujące dodatkowe przedmioty:
- Pojemnik z co najmniej 150 ml wody:
  - świeża woda wodociągowa lub niegazowana woda mineralna
  - Woda powinna mieć temperaturę pokojową
- Chusteczka do wycierania nadmiaru wody

Krok 1.2: Napełnienie wymaganą objętością wody

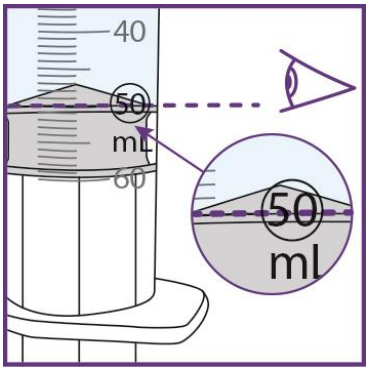
Podczas każdego rozpoczynania nowego opakowania należy używać tylko nowych materiałów zawartych w nowym opakowaniu.

a. Rozpakować strzykawkę na wodę.

b. Otwór strzykawki na wodę zanurzyć w pojemniku z wodą.
c. Pobrać objętość powyżej 50 ml.
W tym celu pociągnąć tłok do siebie i upewnić się, że otwór strzykawki na wodę jest w niej zanurzony przez cały czas. Pozwoli to uniknąć pojawieniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce.
d. Wyjąć strzykawkę z wody.

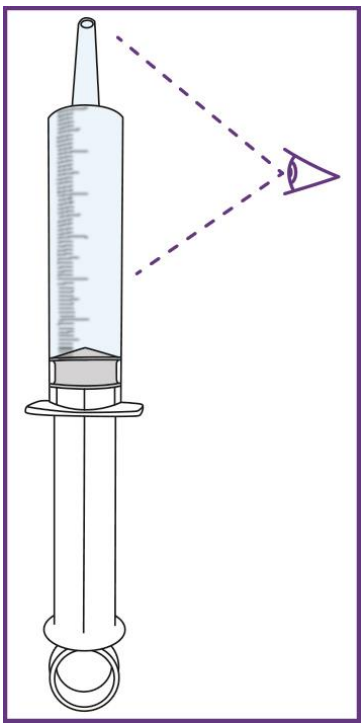


e. Obrócić strzykawkę na wodę w taki sposób, aby otwór był skierowany do góry.
→ Podczas trzymania strzykawki ku górze pęcherzyki powietrza przesuną się do góry.
Stuknąć palcami, aby dalej przesunąć pęcherzyki powietrza do góry.
f. Nacisnąć tłok, aż górny pierścień tłoka osiągnie znacznik 50 ml.
→ Podczas naciskania tłoka woda może wydostać się z końcówki strzykawki na wodę. Tę niepotrzebną wodę można wytrzeć chusteczką.



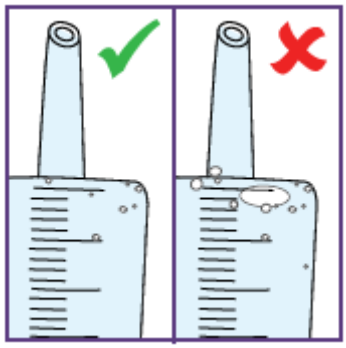
⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Górny pierścień czarnego tłoka **musi być dokładnie w linii ze znacznikiem 50 ml,** aby uzyskać prawidłowe stężenie zawiesiny.



g. Trzymając cały czas otwór strzykawki na wodę ku górze uważnie sprawdzić wodę w strzykawce:
   - pod kątem prawidłowej objętości,
   - pod kątem pęcherzyków powietrza.

   Małe pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu, podczas gdy duże mają istotne znaczenie. Więcej informacji o tym co należy robić, patrz poniżej

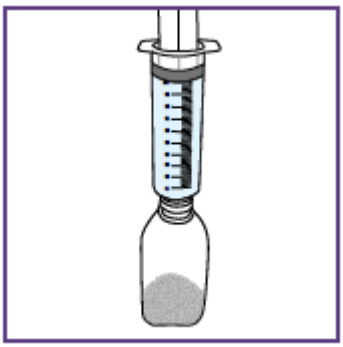


h. **Jeśli strzykawka nie jest napełniona prawidłowo lub zawiera za dużo powietrza:**
   - Opróżnić strzykawkę
   - Powtórzyć kroki od b. do h.

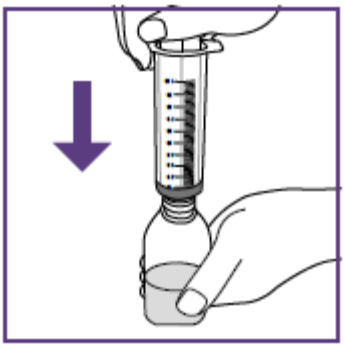
Krok 1.3: Dodanie wody do granulatu

a. Jeśli granulat w butelce wydaje się zbrylony:
- Delikatnie stuknąć butelką o rękę.
- **Należy uważać**, ponieważ butelka jest ze szkła.

b. Odkręcić zabezpieczającą przed dostępem dzieci zakrętkę butelki (docisnąć i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara).



c. Umieścić napełnioną strzykawkę na wodę na górnej krawędzi otworu butelki.

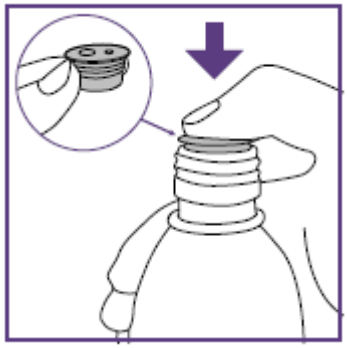


d. Mocno trzymać butelkę.
e. Powoli nacisnąć tłok w dół.
Całą objętość wody należy przenieść do butelki.
f. Wyrzucić strzykawkę na wodę do odpadów domowych.

Krok 1.4: Podłączenie łącznika i wymieszanie zawiesiny doustnej

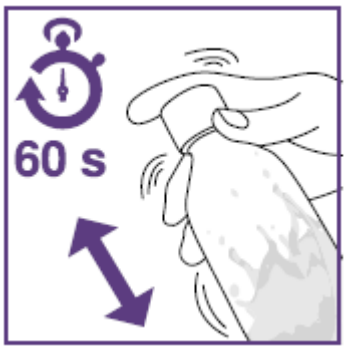
Łącznika używa się do napełniania niebieskiej strzykawki zawiesiną.

a. Rozpakować łącznik do butelki.

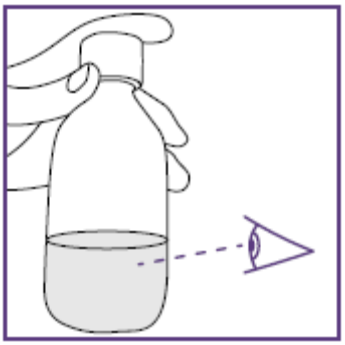


b. Wcisnąć łącznik całkowicie w szyjkę butelki.

c. Szczelnie zamknąć butelkę zakrętką.



d. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez **co najmniej 60 sekund**.
→ Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



e. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana:
- brak grudek
- brak osadu.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**
W celu zapewnienia prawidłowej dawki, zawiesina **nie** może zawierać **jakichkolwiek** grudek ani osadu.	

f. **Jeśli występują grudki lub osad**, powtórzyć kroki od d. do f.
→ Jeśli nie występują grudki lub osad zawiesina jest gotowa do użycia.
Nie dodawać więcej wody do butelki.
Okres ważności zawiesiny to 14 dni w temperaturze pokojowej.

g. Zapisać termin ważności właśnie przygotowanej zawiesiny na etykiecie butelki
Data przygotowania + 14 dni
Przedstawiony piktogram jest tylko przykładowy.

2. Ustawienie przepisanej dawki w przypadku każdej nowej niebieskiej strzykawki

W celu uniknięcia podania zbyt dużej lub zbyt małej dawki wymagana jest dokładna dawka zawiesiny.
Przed pobraniem pierwszej dawki z butelki dołączoną niebieską strzykawkę należy ustawić zgodnie z dawką przepisaną przez lekarza dziecka. Tę informację można znaleźć na odpowiednim obszarze opakowania. Jeśli nie wpisano tu żadnych informacji, należy skontaktować się z lekarzem dziecka lub farmaceutą.
Po ustawieniu dawki, tej samej niebieskiej strzykawki można używać do każdego podawania z butelki zawiesiny przygotowanej w kroku 1.
Po ustawieniu dawki na niebieskiej strzykawce nie można jej zmienić.

Niebieska strzykawka ma podziałkę (ml).
Podziałka 1 ml niebieskiej strzykawki rozpoczyna się od 0,2 ml.
Stopnie podziałki są co 0,1 ml.

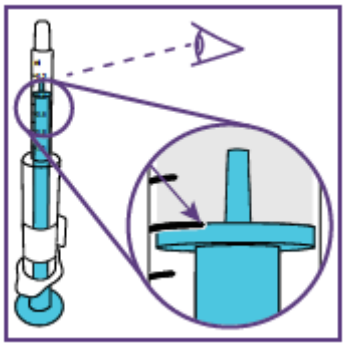
Uwaga:
Nie usuwać zrywanej etykiety, aż do przeczytania takiego wymagania w instrukcji użycia.
Niebieskie strzykawki mają **czerwony** przycisk do ustawiania objętości. Przycisk ten jest początkowo zakryty zdejmowaną etykietą. Objętość strzykawki można ustawić naciskając czerwony przycisk. Można to zrobić tylko raz.
Nie dotykać **czerwonego** przycisku, dopóki nie będzie to zalecone w instrukcji stosowania.
Po naciśnięciu **czerwonego** przycisku nie można już dostosować objętości.

a. Sprawdzić dawkę podaną w odpowiednim polu na zewnętrznej stronie pudełka.

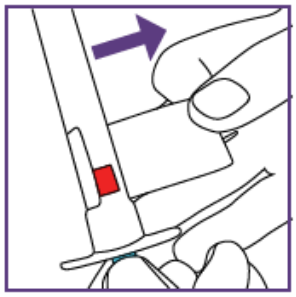
b. **Jeśli informacja nie jest dostępna:**
zapytać o nią farmaceutę lub lekarza.

c. Trzymać niebieską strzykawkę z otworem skierowanym do góry.
d. **Powoli** ciągnąć tłok, aż górna krawędź osiągnie znacznik objętości do podania.
→ Podczas przesuwania tłoka słyszalne jest „kliknięcie” przy każdym możliwym do ustawienia poziomie objętości.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**
Górna krawędź tłoka **musi być dokładnie zgodna** z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.	



Przedstawiony piktogram jest tylko przykładowy. Objętość dla danego pacjenta może być inna.
Zachować ostrożność i nie przeciągać tłoka poza objętość do podania.
Zachować ostrożność i nie naciskać etykiety podczas pociągania tłoka.



e. **Całkowicie** usunąć etykietę niebieskiej strzykawki.
→ Teraz widoczny jest **czerwony** przycisk do ustawiania objętości.
f. Sprawdzić pozycje tłoka jeszcze raz. Upewnić się, że górna krawędź tłoka jest dokładnie zgodna z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.
g. **Jeśli położenie niebieskiego tłoka nie odpowiada wymaganej objętości:**
Dostosować je odpowiednio.

h. Jeśli położenie niebieskiego tłoka odpowiada wymaganej objętości, nacisnąć **czerwony** przycisk w celu ustawienia.
→ Wymagana dawka jest teraz ustawiona.
→ Naciśnięcie czerwonego przycisku spowoduje następne kliknięcie.
Kliknięcie nie będzie już potem słyszalne.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

W przypadku zauważenia, że wybrano nieprawidłową dawkę (naciśnięto czerwony przycisk, kiedy tłok był w złym położeniu, należy użyć odpowiedniej zapasowej niebieskiej strzykawki.
Powtórzyć kroki od a. do h. z nową niebieską strzykawką.

i. Wcisnąć tłok niebieskiej strzykawki do samego końca..
→ Można teraz użyć niebieskiej strzykawki.

3. Podanie zawiesiny doustnej

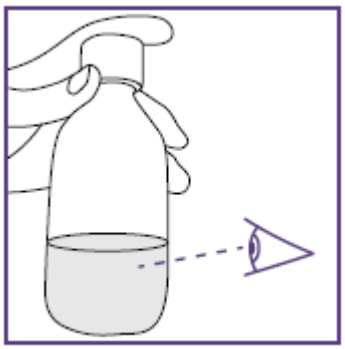
Podczas każdego wymaganego podania należy postępować zgodnie z krokami podanymi poniżej.

Krok 3.1: Mieszanie zawiesiny doustnej

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez zawiesinę, jeśli była przechowywana w lodówce.

a. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez **<u>co najmniej 10 sekund</u>** przed każdą dawką.
→ Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



b. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana, tzn.:
- brak grudek
- brak osadu.

c. **Jeśli występują grudki lub osad:**
Powtórzyć kroki a. i b.

d. Wstrząsanie może prowadzić do wytworzenia się piany.
Pozostawić butelkę do czasu opadnięcia piany.

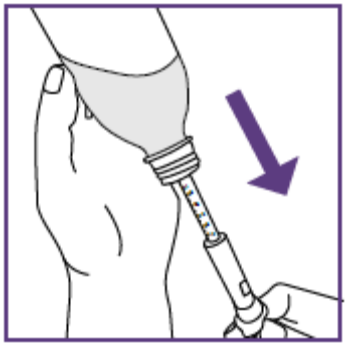
e. Odkręcić zakrętkę butelki pozostawiając łącznik na górze butelki.

Uwaga:
Większy otwór widoczny na łączniku służy do podłączenia niebieskiej strzykawki.
Powierzchnia łącznika do butelki powinna być pozbawiona płynu.

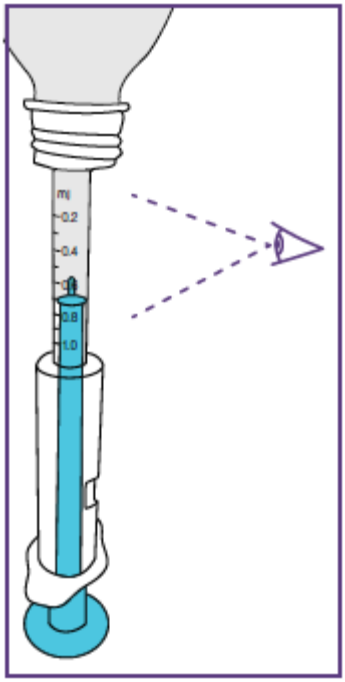
f. **Jeśli na łączniku występuje płyn:**
Usunąć płyn czystą chusteczką.

Krok 3.2: Pobranie wymaganej dawki

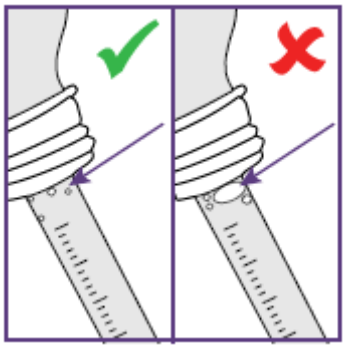
a. Trzymać butelkę w pozycji pionowej. Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki **całkowicie** do odpowiedniego, dużego otworu łącznika.



b. Obrócić butelkę do góry nogami.
c. **Powoli** pociągnąć tłok aż do zatrzymania (tzn. do osiągnięcia ustawionej dawki).



d. Uważnie sprawdzić, czy w niebieskiej strzykawce występuje powietrze.
Mniejsze pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu.

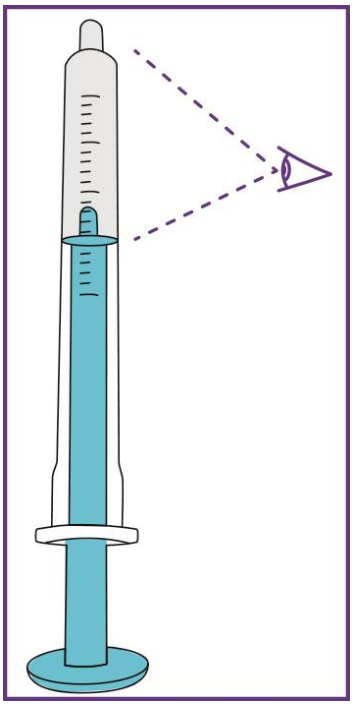


e. **Jeśli występują większe pęcherzyki powietrza:**

- Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
- Powtórzyć kroki od b. do e.

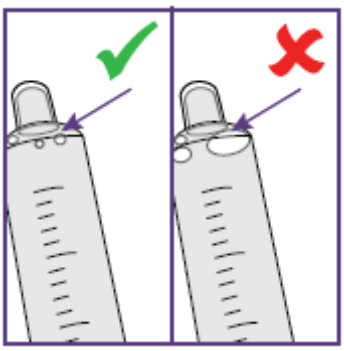
f. Ustawić butelkę z powrotem w pozycji pionowej.

g. **Ostrożnie** wyjąć niebieską strzykawkę z łącznika.



h. Trzymać niebieską strzykawkę pionowo i sprawdzić:

- czy napełniona jest końcówka niebieskiej strzykawki
- czy niebieska strzykawka jest napełniona właściwą dawką
- czy nie ma dużych pęcherzyków powietrza.



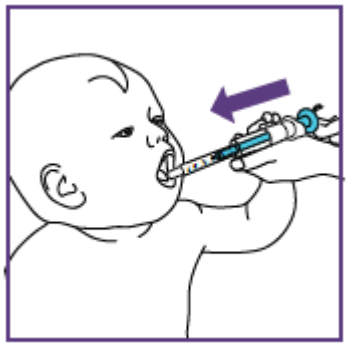
i. **Jeśli w końcówce są większe pęcherzyki powietrza lub powietrze:**

- Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki ponownie, całkowicie do dużego otworu łącznika.
- Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
- Powtórzyć kroki od b. do h.aż większe pęcherzyki powietrza nie będą widoczne

j. Zamknąć butelkę zakrętką.

Natychmiast po napełnieniu niebieskiej strzykawki podać zawiesinę (krok 3.3)

Krok 3.3: Podanie zaleconej dawki



a. Umieścić niebieską strzykawkę w ustach pacjenta.
b. Skierować jej końcówkę w kierunku policzka, aby umożliwić naturalne połknięcie.
c. **Powoli** nacisnąć tłok do dołu, aż do zatrzymania tłoka (niebieska strzykawka jest całkowicie pusta).
d. Upewnić się, że pacjent połknął całą dawkę.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Pacjent musi połknąć całą dawkę leku.
Jeśli wielkrotnie dawka nie jest całkowicie połknięta lub jeśli pacjent wymiotuje, należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji.

e. Należy zachęcić pacjenta, aby wypił jedną typową porcję płynu.
- Np. w przypadku niemowlęcia w wieku 6 miesięcy może to być 20 ml.
- Może to również dotyczyć karmienia piersią.

4. Czyszczenie i przechowywanie

Niebieską strzykawkę należy czyścić po każdym zastosowaniu.
W celu oczyszczenia urządzenia postępować zgodnie z poniżej opisanymi krokami. W celu zapewnienia właściwego oczyszczenia konieczne są w sumie **trzy** cykle czyszczenia.

Przed rozpoczęciem potrzebne będą następujące przedmioty do kroku 4.1:
- Przygotować dwa pojemniki (takie jak kubek lub miska)
  - jeden pojemnik napełniony wodą pitną,
  - drugi pojemnik pusty

Krok 4.1: Czyszczenie

a. Zanurzyć końcówkę niebieskiej strzykawki w pojemniku z wodą.
b. Pobierać wodę aż do zatrzymania tłoka.

c. Opróżnić niebieską strzykawkę do przygotowanego pustego pojemnika.

d. Powtórzyć kroki od a. do c. **dodatkowo dwa razy**.
e. Po czyszczeniu odciągnąć tłok z powrotem aż do zatrzymania.
f. Wysuszyć zewnętrzną powierzchnię strzykawki czystą chusteczką.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

- Nie czyścić niebieskiej strzykawki w zmywarce.
- Nigdy nie wygotowywać niebieskiej strzykawki.

Krok 4.2: Przechowywanie

Niebieską strzykawkę przechowywać do następnego użycia w czystym i suchym miejscu np. przechowywać w dostarczonym opakowaniu produktu Xarelto.
Chronić przed nasłonecznieniem.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Niebieskiej strzykawki **można używać maksymalnie przez okres 14 dni.**

Zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Nie zamrażać zawiesiny.

Przygotowana zawiesina jest stabilna w temperaturze pokojowej maksymalnie przez okres 14 dni (data przygotowania plus 14 dni).
Lek Xarelto należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Przechowywać w pionowej pozycji.

5. Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, strzykawki i łącznik należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Uszkodzenie / awaria

Wszelkie poważne incydenty związane z produktem, należy zgłaszać wytwórcy i odpowiednim władzom w kraju.

Instrukcja użycia

Instrukcja użycia

Xarelto 1 mg/ml

Butelka zawierająca 5,25 g granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej
Substancja czynna: Rywaroksaban

Przygotowanie i podanie zawiesiny doustnej (mieszaniny granulatu i wody)

Słowniczek i symbole

- Granulat: proszek (dostarczony w butelce) zawierający substancję czynną.
- Strzykawka na wodę: strzykawka o pojemności 100 ml, stosowana do odmierzania i dodawania 100 ml wody do butelki zawierającej granulat Xarelto.
- Zawiesina: mieszanina granulatu i wody (do podania doustnego).
- Niebieska strzykawka: strzykawka z niebieskim tłokiem do pobierania i podawania doustnego leku Xarelto

Uwaga: Zapoznać się z instrukcją użycia w celu uzyskania istotnych informacji dotyczących ostrzeżeń i środków ostrożności.

Zapoznać się z instrukcją użycia

Chronić przed nasłonecznieniem

Chronić przed wilgocią

Wytwórca

Data produkcji

Termin ważności

Numer referencyjny

Numer serii

Tylko do podania doustnego

Niebieska strzykawka – Pojedynczy pacjent, wielokrotnego użytku

Strzykawka na wodę – tylko do jednorazowego użytku i nie do ponownego użycia

Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone

Wyrób medyczny

Oznakowanie zgodności CE

Przed rozpoczęciem

- Przed zastosowaniem leku Xarelto po raz pierwszy i przed podaniem każdej dawki należy uważnie przeczytać wszystkie części instrukcji użycia.
- Obejrzeć film edukacyjny, który jest dostępny poprzez kod QR zamieszczony w Karcie Pacjenta, dołączonej do opakowania.
- Przed rozpoczęciem należy być pewnym, że instrukcje zostały zrozumiane. Jeśli nie, należy zadzwonić do lekarza.
- Więcej informacji na temat leku Xarelto można znaleźć w ulotce dla pacjenta.

Zawartość opakowania

Każde opakowanie leku Xarelto zawiera następujące elementy:

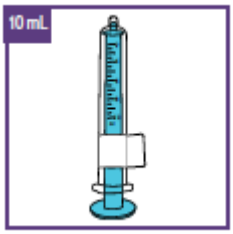
1 butelka z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci,
zawierająca granulat Xarelto.

1 zapakowana strzykawka na wodę (tylko do jednorazowego użycia)

1 zapakowany łącznik do butelki

2 zapakowane niebieskie strzykawki o pojemności 5 ml

2 zapakowane niebieskie strzykawki o pojemności 10 ml



1 Instrukcja użycia (ten dokument)

1 Ulotka dla pacjenta
Dostarcza ważnych informacji o leku Xarelto.

1 Karta Pacjenta
Ważne informacje w nagłym przypadku.
Do noszenia ze sobą przez pacjenta przez cały czas i przedstawiania wszystkim lekarzom lub dentystom przed leczeniem.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Nie rozpakowywać poszczególnych elementów, dopóki nie będzie to zalecone w instrukcji.
Nie stosować leku Xarelto, jeśli jakiekolwiek części były otwarte lub są uszkodzone.
Nie stosować leku Xarelto po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Do przygotowania zawiesiny używać **tylko** niegazowanej wody pitnej aby zapobiec występowaniu pęcherzyków powietrza. Oznacza to, że można stosować zarówno:
  - świeżą wodę wodociągową lub
  - niegazowaną wodę mineralną
- Bardzo ważne jest dodanie precyzyjnej ilości wody do granulatu w butelce, aby zapewnić prawidłowe stężenie leku Xarelto.
  - Użyć strzykawki na wodę do odmierzenia 100 ml wody, patrz więcej informacji poniżej.
  - Bardzo starannie odmierzać ilość wody, która ma być dodana do butelki.
- Po przygotowaniu zawiesinę można stosować przez 14 dni jeśli przechowywana jest w temperaturze pokojowej.
  Termin ważności zawiesiny (data przygotowania plus 14 dni) należy zapisać w przeznaczonym do tego celu polu na etykiecie butelki.
- **Nie** przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. **Nie** zamrażać.
  Jeśli zawiesina była przechowywana w lodówce, należy poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez zawiesinę przed pobraniem odpowiedniej dawki.
- Wstrząsać zawiesinę **przez co najmniej 60 sekund** w celu przygotowania.
- Wstrząsać zawiesinę **przez co najmniej 10 sekund** przed każdym podaniem.
- Bardzo ważne jest, aby podać przepisaną objętość dawki Xarelto.
  - Należy upewnić się, że zna się przepisaną dawkę i częstość podawania. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę jeśli nie wiadomo jaka dawka i częstość podania zostały przepisane.
  - Uważnie dostosować niebieską strzykawkę zgodnie z przepisaną objętością.
  - Przepisaną dawkę należy podawać przy użyciu niebieskiej strzykawki. Należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących częstości podawania oraz dawki.
  - Przed podaniem zawiesiny doustnej należy sprawdzić, czy w niebieskiej strzykawce występują pęcherzyki powietrza.
- Jeśli dziecko wielokrotnie nie przyjmuje całej wymaganej dawki lub wypluwa jej część, należy zadzwonić do lekarza dziecka, aby dowiedzieć się, co zrobić.
- W okresie między dawkami należy przechowywać zawiesinę doustną w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Należy zachować instrukcję użycia, aby móc się z nią zapoznawać później podczas stosowania leku Xarelto.

Stosowanie leku Xarelto

- Zawiesina Xarelto jest przeznaczona tylko do podania doustnego.
- Objętość i częstość podawania leku Xarelto zależą od masy ciała dziecka, tak że będą się zmieniać w miarę upływu czasu, jeśli dziecko będzie otrzymywać lek Xarelto przez dłuższy czas.
  - Lekarz dziecka poinformuje o prawidłowej objętości dawki i częstości podawania.
  - **Nie należy samemu zmieniać dawkowania.**
  - **Zawsze** stosować objętość przepisaną przez lekarza dziecka i mieć prawidłowe dawkowanie i częstość podawania zapisane w przeznaczonym do tego celu polu na zewnątrz pudełka.
    Jeśli nie jest to napisane w polu, należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty o podanie takich informacji.
- Należy postępować zgodnie ze szczegółową instrukcją użycia podaną w poniższych rozdziałach.
  Należy stosować się do instrukcji dotyczących podawania (patrz ulotka dla pacjenta):

1. Przygotowanie zawiesiny doustnej

Krok 1.1: Przygotowanie

Przygotowanie zawiesiny należy przeprowadzać jednokrotnie z każdym nowym opakowaniem.
Przed przygotowaniem zawiesiny:

a. Dokładnie umyć ręce mydłem a następnie wysuszyć je.

b. Sprawdzić termin ważności na etykiecie na pudełku.
Nie używać leku po upływie terminu ważności leku.

c. Przygotować następujące dodatkowe przedmioty:

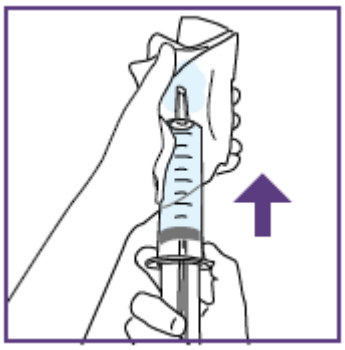
- Pojemnik z co najmniej 150 ml wody:
  - świeża woda wodociągowa lub niegazowana woda mineralna
  - Woda powinna mieć temperaturę pokojową
- Chusteczka do wycierania nadmiaru wody

Krok 1.2: Napełnienie wymaganą objętością wody

Podczas każdego rozpoczynania nowego opakowania należy używać tylko nowych materiałów zawartych w nowym opakowaniu.

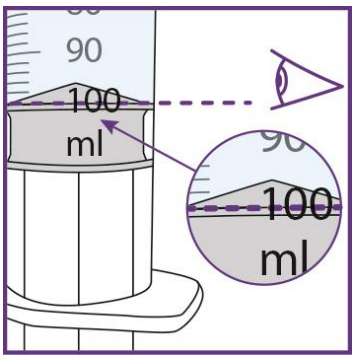
a. Rozpakować strzykawkę na wodę.

b. Otwór strzykawki na wodę zanurzyć w pojemniku z wodą.
c. Pobrać objętość powyżej 100 ml. W tym celu pociągnąć tłok do siebie i upewnić się, że otwór strzykawki na wodę jest w niej zanurzony przez cały czas. Pozwoli to uniknąć pojawieniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce.
d. Wyjąć strzykawkę z wody.



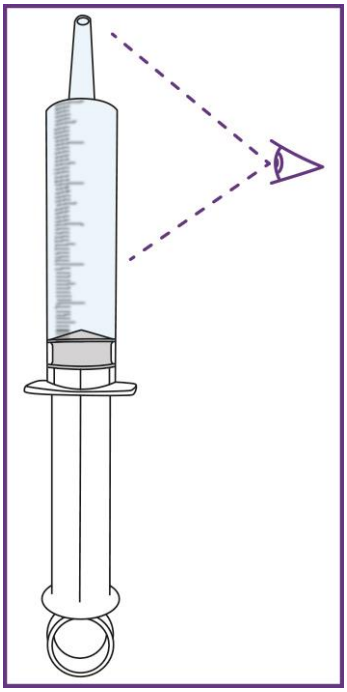
e. Obrócić strzykawkę na wodę w taki sposób, aby otwór był skierowany do góry.
→ Podczas trzymania strzykawki ku górze pęcherzyki powietrza przesuną się do góry.
Stuknąć palcami, aby dalej przesunąć pęcherzyki powietrza do góry.

f. Nacisnąć tłok, aż górny pierścień tłoka osiągnie znacznik 100 ml.
→ Podczas naciskania tłoka woda może wydostać się z końcówki strzykawki na wodę. Tę niepotrzebną wodę można wytrzeć chusteczką.



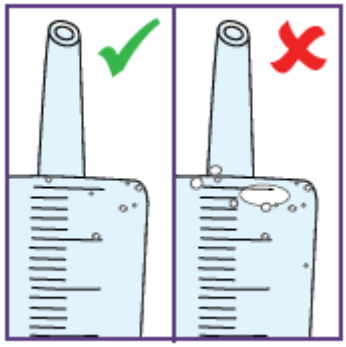
⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Górny pierścień czarnego tłoka **musi być dokładnie w linii ze znacznikiem 100 ml,** aby uzyskać prawidłowe stężenie zawiesiny.



g. Trzymając cały czas otwór strzykawki ku górze uważnie sprawdzić wodę w strzykawce:
   - pod kątem prawidłowej objętości,
   - pod kątem pęcherzyków powietrza.

   Małe pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu, podczas gdy duże mają istotne znaczenie. Więcej informacji o tym co należy robić, patrz poniżej.

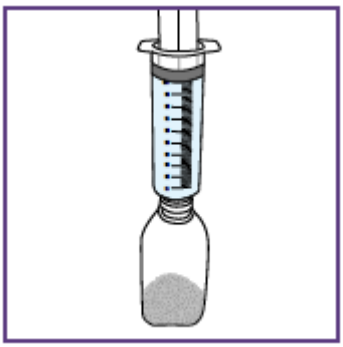


h. **Jeśli strzykawka nie jest napełniona prawidłowo lub zawiera za dużo powietrza:**
   - Opróżnić strzykawkę na wodę
   - Powtórzyć kroki od b. do h.

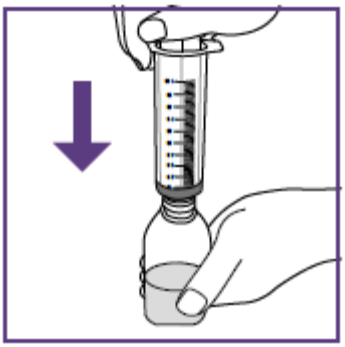
Krok 1.3: Dodanie wody do granulatu

a.**Jeśli granulat w butelce wydaje się zbrylony:**
- Delikatnie stuknąć butelką o rękę.
- **Należy uważać,** ponieważ butelka jest ze szkła.

b. Odkręcić zabezpieczającą przed dostępem dzieci zakrętkę butelki (docisnąć i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara).



c. Umieścić napełnioną strzykawkę na wodę na górnej krawędzi otworu butelki.

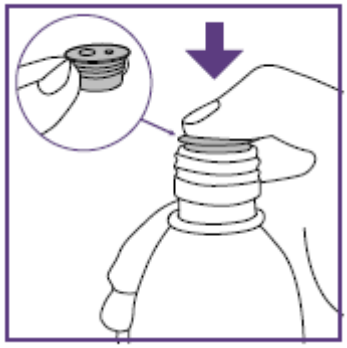


d. Mocno trzymać butelkę.
e. Powoli nacisnąć tłok w dół.
Całą objętość wody należy przenieść do butelki.
f. Wyrzucić strzykawkę na wodę do odpadów domowych.

Krok 1.4: Podłączenie łącznika i wymieszanie zawiesiny doustnej

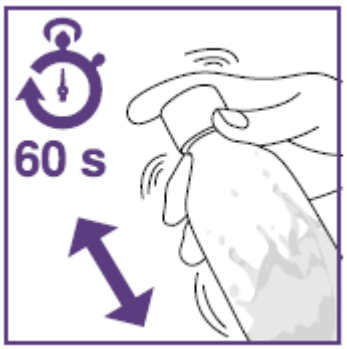
Łącznika używa się do napełniania niebieskiej strzykawki zawiesiną.

a. Rozpakować łącznik do butelki.

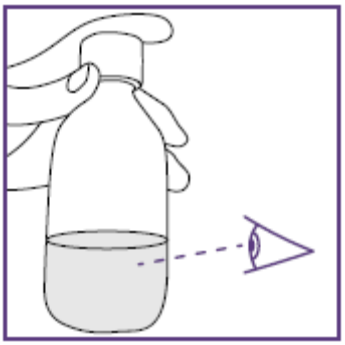


b. Wcisnąć łącznik całkowicie w szyjkę butelki.

c. Szczelnie zamknąć butelkę zakrętką.



d. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez **<u>co najmniej 60 sekund</u>**.
→ Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



e. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana:

- brak grudek
- brak osadu.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**
W celu zapewnienia prawidłowej dawki, zawiesina **nie** może zawierać **jakichkolwiek** grudek ani osadu.	

f. **Jeśli występują grudki lub osad**, powtórzyć kroki od d. do f.
→ Jeśli nie występują grudki lub osad zawiesina jest gotowa do użycia.
Nie dodawać więcej wody do butelki.
Okres ważności zawiesiny to 14 dni w temperaturze pokojowej.

g. Zapisać termin ważności właśnie przygotowanej zawiesiny na etykiecie butelki
Data przygotowania + 14 dni
Przedstawiony piktogram jest tylko przykładowy.

2. Ustawienie przepisanej dawki w przypadku każdej nowej niebieskiej strzykawki

W celu uniknięcia podania zbyt dużej lub zbyt małej dawki wymagana jest dokładna dawka zawiesiny.
Przed pobraniem pierwszej dawki z butelki dołączoną niebieską strzykawkę należy ustawić zgodnie z dawką przepisaną przez lekarza dziecka. Tę informację można znaleźć na odpowiednim obszarze opakowania. Jeśli nie wpisano tu żadnych informacji, należy skontaktować się z lekarzem dziecka lub farmaceutą.
Po ustawieniu dawki, tej samej niebieskiej strzykawki można używać do każdego podawania z butelki zawiesiny przygotowanej w kroku 1.
Po ustawieniu dawki na niebieskiej strzykawce nie można jej zmienić.

Krok 2.1: Wybór odpowiedniej niebieskiej strzykawki

Do opakowania dołączone są przyrządy do dawkowania o różnych pojemnościach:

niebieskie strzykawki o pojemności 5 ml do dawek zawiesiny od **1 ml do 5 ml**

niebieskie strzykawki o pojemności 10 ml do dawek zawiesiny od **5 ml do 10 ml**

a. Wybrać odpowiednią niebieską strzykawkę na podstawie dawki przepisanej przez lekarza dziecka. Inne niebieskie strzykawki nie są potrzebne.
b. Rozpakować niebieską strzykawkę.

Uwaga:
Nie usuwać zrywanej etykiety, aż do przeczytania takiego wymagania w instrukcji użycia.
Niebieskie strzykawki mają **czerwony** przycisk do ustawiania objętości. Przycisk ten jest początkowo zakryty zdejmowaną etykietą. Objętość strzykawki można ustawić naciskając czerwony przycisk. Można to zrobić tylko raz.
Nie dotykać **czerwonego** przycisku, dopóki nie będzie to zalecone w instrukcji stosowania.
Po naciśnięciu **czerwonego** przycisku nie można już dostosować objętości.

Krok 2.2: Ustawienie wymaganej dawki na nowej niebieskiej strzykawce
Niebieska strzykawka ma podziałkę (ml).
Podziałka 5 ml niebieskiej strzykawki rozpoczyna się od 1 ml. Stopnie podziałki są co 0,2 ml.
Podziałka 10 ml niebieskiej strzykawki rozpoczyna się od 2 ml. Stopnie podziałki są co 0,5 ml.

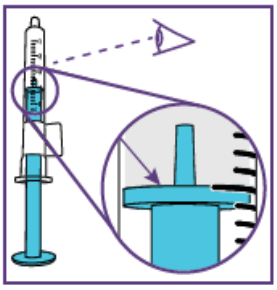
a. Sprawdzić dawkę podaną w odpowiednim polu na zewnętrznej stronie pudełka.
Uwaga:
Dla zaleconych dawek powyżej 10 ml należy używać 10 ml niebieskiej strzykawki w następujący sposób:
Dawka 15 ml: 2 x 7,5 ml niebieska strzykawka.
Dawka 20 ml: 2 x 10 ml niebieska strzykawka

b. **Jeśli informacja nie jest dostępna:**
zapytać o nią farmaceutę lub lekarza.

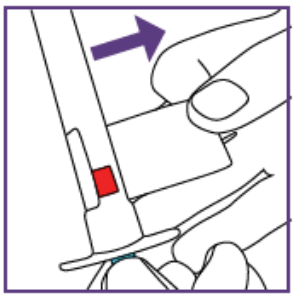
c. Trzymać niebieską strzykawkę z otworem skierowanym do góry.

d. **Powoli** ciągnąć tłok, aż górna krawędź osiągnie znacznik objętości do podania.
→ Podczas przesuwania tłoka słyszalne jest „kliknięcie” przy każdym możliwym do ustawienia poziomie objętości.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**
Górna krawędź tłoka **musi być dokładnie zgodna** z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.	



Przedstawiony piktogram jest tylko przykładowy. Objętość dla danego pacjenta może być inna.
Zachować ostrożność i nie przeciągać tłoka poza objętość do podania.
Zachować ostrożność i nie naciskać etykiety podczas pociągania tłoka.



e. **Całkowicie** usunąć etykietę niebieskiej strzykawki.
→ Teraz widoczny jest **czerwony** przycisk do ustawiania objętości.
f. Sprawdzić pozycję tłoka jeszcze raz. Upewnić się, że górna krawędź tłoka jest dokładnie zgodna z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.
g. **Jeśli położenie niebieskiego tłoka nie odpowiada wymaganej objętości:**
Dostosować je odpowiednio.

h. Jeśli położenie niebieskiego tłoka odpowiada wymaganej objętości nacisnąć **czerwony** przycisk w celu ustawienia.
→ Wymagana dawka jest teraz ustawiona.
→ Naciśnięcie czerwonego przycisku spowoduje następne kliknięcie.
Kliknięcie nie będzie już potem słyszalne.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

W przypadku zauważenia, że wybrano nieprawidłową dawkę (naciśnięto czerwony przycisk, kiedy tłok był w złym położeniu), należy użyć odpowiedniej zapasowej niebieskiej strzykawki.
Powtórzyć kroki od a. do h. z nową niebieską strzykawką.

i. Wcisnąć tłok niebieskiej strzykawki do samego końca .
→ Można teraz użyć niebieskiej strzykawki.

3. Podanie zawiesiny doustnej

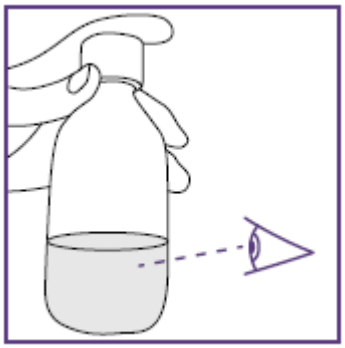
Podczas każdego wymaganego podania należy postępować zgodnie z krokami podanymi poniżej.

Krok 3.1: Mieszanie zawiesiny doustnej

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez zawiesinę, jeśli była przechowywana w lodówce.

a. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez **<u>co najmniej 10 sekund</u>** przed każdą dawką.
→ Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



b. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana, tzn.:

- brak grudek
- brak osadu.

c. **Jeśli występują grudki lub osad:**
Powtórzyć kroki a. i b.

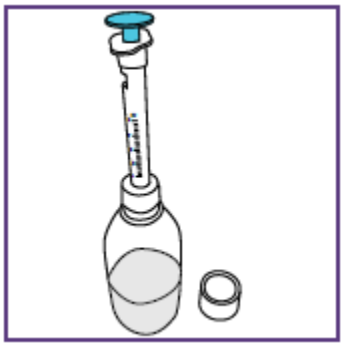
d. Wstrząsanie może prowadzić do wytworzenia się piany.
Pozostawić butelkę do czasu opadnięcia piany.

e. Odkręcić zakrętkę butelki pozostawiając łącznik na górze butelki.

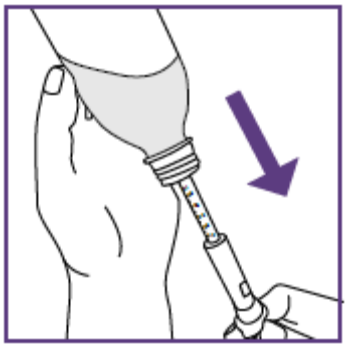
Uwaga:
Większy otwór widoczny na łączniku służy do podłączenia niebieskiej strzykawki.
Powierzchnia łącznika do butelki powinna być pozbawiona płynu.

f. **Jeśli na łączniku występuje płyn:**
Usunąć płyn czystą chusteczką.

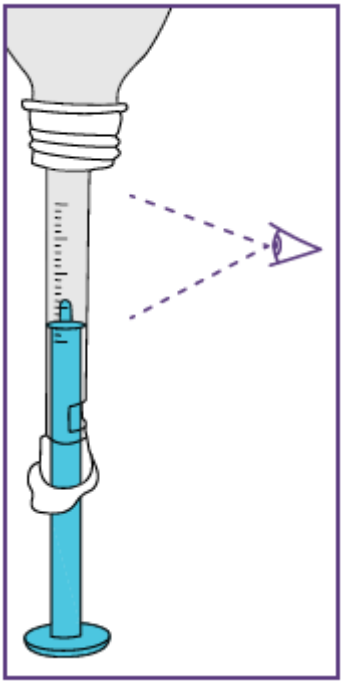
Krok 3.2: Pobranie wymaganej dawki



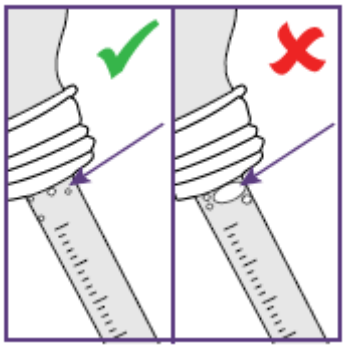
a. Trzymać butelkę w pozycji pionowej. Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki **całkowicie** do odpowiedniego, dużego otworu łącznika.



b. Obrócić butelkę do góry nogami.
c. **Powoli** pociągnąć tłok aż do zatrzymania (tzn. do osiągnięcia ustawionej dawki).



d. Uważnie sprawdzić, czy w niebieskiej strzykawce występuje powietrze.
Mniejsze pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu.

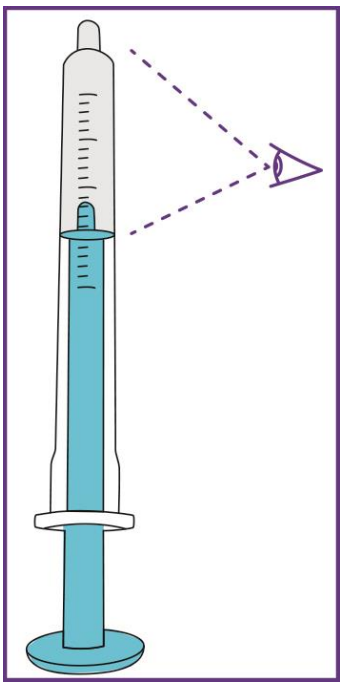


e. **Jeśli występują większe pęcherzyki powietrza:**

- Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
- Powtórzyć kroki od b. do e.

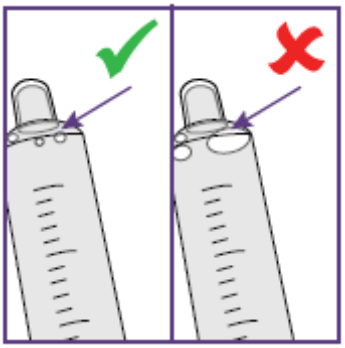
f. Ustawić butelkę z powrotem w pozycji pionowej.

g. **Ostrożnie** wyjąć niebieską strzykawkę z łącznika.



h. Trzymać niebieską strzykawkę pionowo i sprawdzić:

- czy napełniona jest końcówka niebieskiej strzykawki
- czy niebieska strzykawka jest napełniona właściwą dawką
- czy nie ma dużych pęcherzyków powietrza.



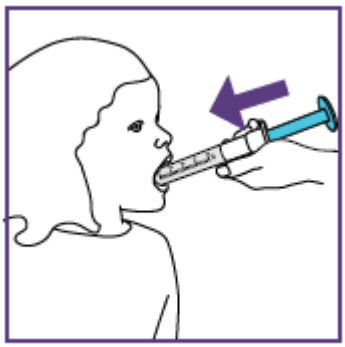
i. **Jeśli w końcówce są większe pęcherzyki powietrza lub powietrze:**

- Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki całkowicie do dużego otworu łącznika.
- Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
- Powtórzyć kroki od b. do h aż większe pęcherzyki powietrza nie będą widoczne.

j. Zamknąć butelkę zakrętką.

Natychmiast po napełnieniu niebieskiej strzykawki podać zawiesinę (krok 3.3)

Krok 3.3: Podanie zaleconej dawki



a. Umieścić niebieską strzykawkę w ustach pacjenta.
b. Skierować jej końcówkę w kierunku policzka, aby umożliwić naturalne połknięcie.
c. **Powoli** nacisnąć tłok do dołu, aż do zatrzymania tłoka (niebieska strzykawka jest całkowicie pusta).
d. Upewnić się, że pacjent połknął całą dawkę.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Pacjent musi połknąć całą dawkę leku.
Jeśli wielokrotnie dawka nie jest całkowicie połknięta lub jeśli pacjent wymiotuje, należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji.

e. Należy zachęcić pacjenta, aby wypił jedną typową porcję płynu.
- Np. w przypadku niemowlęcia w wieku 6 miesięcy może to być 20 ml.
- Może to również dotyczyć karmienia piersią.
- W przypadku młodzieży objętość może wynosić do 240 ml.

4. Czyszczenie i przechowywanie

Niebieską strzykawkę należy czyścić po każdym zastosowaniu.
W celu oczyszczenia urządzenia postępować zgodnie z poniżej opisanymi krokami. W celu zapewnienia właściwego oczyszczenia konieczne są w sumie **trzy** cykle czyszczenia.

Przed rozpoczęciem potrzebne będą następujące przedmioty do kroku 4.1:
- Przygotować dwa pojemniki (takie jak kubek lub miska)
  - jeden pojemnik napełniony wodą pitną,
  - drugi pojemnik pusty

Krok 4.1: Czyszczenie

a. Zanurzyć końcówkę niebieskiej strzykawki w pojemniku z wodą.
b. Pobierać wodę, aż do zatrzymania tłoka.

c. Opróżnić niebieską strzykawkę do przygotowanego pustego pojemnika.

d. Powtórzyć kroki od a. do c. **dodatkowo dwa razy**.
e. Po czyszczeniu odciągnąć tłok z powrotem aż do zatrzymania.
f. Wysuszyć zewnętrzną powierzchnię strzykawki czystą chusteczką.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

- Nie czyścić niebieskiej strzykawki w zmywarce.
- Nigdy nie wygotowywać niebieskiej strzykawki.

Krok 4.2: Przechowywanie

a. Niebieską strzykawkę przechowywać do następnego użycia w czystym i suchym miejscu np. przechowywać w dostarczonym opakowaniu Xarelto.
Chronić przed nasłonecznieniem.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Niebieskiej strzykawki **można używać maksymalnie przez okres 14 dni.**

b. Zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

⚠	**Informacja ostrzegawcza:**

Nie zamrażać zawiesiny.

Przygotowana zawiesina jest stabilna w temperaturze pokojowej maksymalnie przez okres do 14 dni (data przygotowania plus 14 dni).
Lek Xarelto należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Przechowywać w pionowej pozycji.

5. Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, strzykawki i łącznik należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Uszkodzenie / awaria

Wszelkie poważne incydenty związane z produktem, należy zgłaszać wytwórcy i odpowiednim władzom w kraju.