

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 27,9 mg лактоза монохидрат – вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Светлочервени, кръгли таблетки, означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “10” и триъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на елективно тотално ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза е 10 mg ривароксабан, приети перорално един път дневно. Първоначалната доза трябва да бъде приета 6 до 10 часа след операцията, при условие че хемостазата е установена.

Продължителността на лечението зависи от индивидуалния риск за венозен тромбоемболизъм на всеки пациент, който се определя от вида на ортопедичната операция.

- За пациенти, подложени на голяма операция на тазобедрената става, се препоръчва продължителност на лечението 5 седмици.
- За пациенти, подложени на голяма операция на коляното, се препоръчва продължителност на лечението 2 седмици.

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Xarelto незабавно и на следващия ден да продължи с приема един път дневно както преди.

Xarelto може да се приема със или без храна.

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) (вж. точка 5.2).

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени при тази популация пациенти. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точки 4.3 и 5.2). Xarelto може да се използва внимателно при пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), ако то не е свързано с коагулопатия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Не се налага промяна на дозата при пациенти с други чернодробни заболявания.

Пациенти на възраст над 65 години

Без промяна на дозата.

Телесно тегло

Без промяна на дозата.

Пол

Без промяна на дозата.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Xarelto при деца и юноши до 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Клинично значимо, активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

Риск от хеморагия

Няколко подгрупи пациенти, описани по-подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно мониторираны за белези на свързани с кървене усложнения след началото на лечението. Това може да става чрез редовни клинични прегледи на пациентите, често проверяване на раневия дренаж и периодично измерване на хемоглобина.

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени, което може да доведе до повишен риск от кървене. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 – 29 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min), които получават едновременно други лекарства, повишаващи плазмените концентрации на ривароксабан (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас B по Child Pugh) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени, което може да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, което е свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене. Xarelto може да се използва внимателно при пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), ако то не е свързано с коагулопатия (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво, което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5). Очаква се флуконазол да има по-слаб ефект върху експозицията на ривароксабан и може внимателно да бъде прилаган едновременно.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват кръвосъсирването, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина, инхибитори на тромбоцитната агрегация или други антитромботични средства (вж. точка 4.5).

Други рискови фактори за кървене

Подобно на други антитромботични агенти ривароксабан трябва да се прилага внимателно при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения на хемостазата
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- активни язви на гастроинтестиналният тракт
- гастроинтестинални язви в близкото минало
- съдова ретинопатия
- интракраниални или интрацеребрални хеморагии в близкото минало
- съдови аномалии на главния или гръбначния мозък
- неотдавнашна хирургична интервенция върху главния мозък, гръбначния мозък или очите.

Хирургично лечение на фрактури на бедрената кост

Ривароксабан не е изследван в рамките на клинични проучвания при пациенти, подложени на хирургично лечение на фрактури на бедрената кост, за проучване на ефикасността и безопасността му при такива пациенти. По тази причина ривароксабан не се препоръчва при тези пациенти.

Спинална/епидурална анестезия или пункции

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинални/епидурални пункции пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при едновременното използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Също така рискът може да бъде повишен при травматично или неколккратно епидурално пунктиране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиални интервенции лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалните ползи и рискове при пациентите на антикоагулантно лечение или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика. Епидуралният катетър не трябва да се отстранява по-рано от 18 часа след последния прием на ривароксабан. Следващата доза ривароксабан трябва да се приложи не по-рано от 6 часа след отстраняването на катетъра.

В случай на травматично пунктиране приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

Взаимодействие с индуктори на CYP3A4

Едновременното използване на ривароксабан с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4 трябва да става внимателно (вж. точка 4.5).

Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока AUC за ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна C_{max} , със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4). Очаква се флуконазол да има по-малък ефект върху експозицията на ривароксабан и може внимателно да бъде прилаган едновременно.

Очаква се активни вещества, които инхибират мощно само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан – или CYP3A4 или P-gp – да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например Clarithromycin (500 mg два пъти на ден), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, е довел до повишаване на средната равновесна AUC за ривароксабан 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Приема се, че това повишаване не е клинично значимо.

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, е довел до 1,3 пъти повишение на средната AUC и C_{max} за ривароксабан. Приема се, че това повишаване не е клинично значимо.

Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (единична доза от 40 mg) и ривароксабан (единична доза 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без други ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT). Еноксапарин не е променил фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точка 4.4).

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е проявил фармакокинетично взаимодействие, но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на P-selectin или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50 % понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също

може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Приема се, че понижаването на плазмените концентрации на ривароксабан не е клинично значимо. Едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4 трябва да става внимателно.

Други едновременни терапии:

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp) или аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с храна (вж. точка 4.2).

Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. РТ, аРТТ, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни от употребата на ривароксабан при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кърмене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените в детородна възраст трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

Кърмене

Няма данни от употребата на ривароксабан при кърмачки. Експерименталните проучвания при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се направи избор между прекратяване на кърменето или прекратяване/въздържане от лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за синкоп и замаяност при постоперативни условия, които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини. Тези нежелани реакции се съобщават като нечести (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на ривароксабан 10 mg е проучена в три клинични проучвания фаза III, обхващащи 4 571 пациенти, използвали ривароксабан, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници (тотално ставно протезиране на тазобедрената става или тотално ставно протезиране на колянната става), лекувани в продължение на максимум 39 дена.

Общо при около 14 % от лекуваните пациенти се развиват нежелани лекарствени реакции. Кървене или анемия са настъпили съответно при около 3,3 % и 1 % от пациентите. Други чести нежелани лекарствени реакции са гадене, повишена ГГТ и повишени трансминази.

Нежеланите лекарствени реакции трябва да се интерпретират в контекста на хирургичното лечение. Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за скрито или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително възможен фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или приемащи едновременно лечение с други лекарствени продукти, което да повлиява кръвосъсирването (вж. "Риск от хеморагия" в точка 4.4).

Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, астения, бледост, замаяност, главоболие или необясними отоци. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който приема антикоагулантно лечение.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблица 1 по системно-органични класове (по MedDRA) и по честота, на базата на съобщенията от трите клинични проучвания фаза III.

В зависимост от честотата те се определят като:

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: не може да бъде определена от наличните данни.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Чести	Нечести	Редки	Неизвестни*
Изследвания			
Повишени стойности на GGT, повишени трансаминази (вкл. повишение на ALT, повишение на AST)	Повишени стойности на липазата, повишени стойности на амилазата, повишено ниво на билирубина в кръвта, повишение на LDH, повишение на алкалната фосфатаза	Повишени стойности на конюгирания билирубин (със или без едновременно повишаване на ALT)	
Сърдечни нарушения			
	Тахикардия		
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитемия (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите)		
Нарушения на нервната система			
	Синкоп (вкл. загуба на съзнание), замаяност, главоболие		
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	Запек, диария, абдоминална и гастроинтестинална болка (вкл. болка в горните отдели на корема, стомашен дискомфорт), диспепсия (вкл. дискомфорт в епигастриума), сухота в устата, повръщане		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
	Бъбречно увреждане (вкл. повишение на нивото на креатинина в кръвта, повишение на нивото на уреята в кръвта)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Сърбеж (вкл. редки случаи на генерализиран сърбеж), обрив, уртикария (вкл. редки случаи на генерализирана уртикария), наранявания		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
	Болка в крайниците		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
	Ранева секреция		

Чести	Нечести	Редки	Неизвестни*
Съдови нарушения			
Кървене след интервенции (вкл. постоперативна анемия и кървене от рани)	Кървене (вкл. хематоми и редки случаи на мускулно кървене), кървене от стомашно-чревния тракт (вкл. кървене от венците, ректално кървене, хематемеза), хематурия (вкл. наличие на кървава урина), генитално кървене (вкл. менорагия), хипотония (вкл. понижено кръвно налягане, хипотония при интервенции), кървене от носа		Кървене в критичен орган (напр. мозък), надбъбречен кръвоизлив, кръвоизлив в конюнктивата, кръвохрачене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Локализиран оток, периферен оток, неразположение (вкл. умора, астения), повишена температура		
Нарушения на имунната система			
		Алергичен дерматит	Свръхчувствителност
Хепато-билиарни нарушения			
		Абнормна чернодробна функция	Жълтеница

*Има съобщения за нежелани реакции от клинични проучвания, различни от трите проучвания фаза III, при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници.

4.9 Предоизиране

Предозирането след прилагане на ривароксабан може да доведе до хеморагични усложнения поради фармакодинамичните му свойства.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан.

В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

В случай на кървене овладяването му може да включва следните мерки:

- отлагане на следващия прием на ривароксабан или, ако е необходимо, прекратяване на лечението. Ривароксабан има среден терминален полуживот между 7 и 11 часа (вж. точка 5.2).
- трябва да се обсъди подходящо симптоматично лечение, напр. механична компресия, хирургични интервенции, обем-заместващи вливания и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти или компоненти.

Ако животозастрашаващо кървене не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на рекомбинантен фактор VIIa. Към момента обаче няма опит от прилагането на рекомбинантен фактор VIIa при пациенти, получаващи ривароксабан. Препоръката се основава на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системни хемостатични средства (напр. дезмопресин, апротинин, транексаминова киселина, аминокaproнова киселина) при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антитромботични средства, АТС код: B01AX06

Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с орална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (РТ) се повлиява от ривароксабан в зависимост от дозата му в тясна зависимост от плазмените концентрации ($r=0,98$), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR (международно нормализирано съотношение) е калибрирано и валидирано само за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. При пациенти, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 2 – 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) са в границите от 13 до 25 секунди (изходните стойности преди хирургическа интервенция са 12 до 15 секунди).

Активираното парциално тромбoplastиново време (activated partial thromboplastin time – aPTT) и НерТест също са удължени в зависимост от дозата; използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан обаче не се препоръчва. Активността срещу фактор Ха също се повлиява от ривароксабан; няма обаче стандарт за калибриране.

Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма за ривароксабан е създадена с цел да покаже ефикасността на ривароксабан за профилактика на ВТЕ, т.е. проксимални и дистални тромбози на дълбоките вени (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници. Над 9 500 пациенти (7 050 с тотално ставно протезиране на тазобедрена става и 2 531 с тотално ставно протезиране на колянна става) са проследени при рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания фаза III – програма RECORD.

Ривароксабан 10 mg един път дневно, приложен не по-рано от 6 часа след операцията, е сравнен с еноксапарин 40 mg един път дневно, приложен 12 часа преди операцията.

При всички проучвания фаза III (таблица 2) ривароксабан води до значително намаляване на общия брой на ВТЕ (всякакви ДВТ, установени чрез венография или симптоматично, нефатална БЕ и смърт) и броя на големи ВТЕ (проксимална ДВТ, нефатална БЕ и смърт поради ВТЕ) – предварително дефинираните първични и основни вторични проучвани показатели. Допълнително при всяко едно от трите проучвания честотата на симптоматични ВТЕ (симптоматична ДВТ, нефатална БЕ, смърт поради ВТЕ) е по-ниска в групите пациенти, лекувани с ривароксабан, в сравнение с групите пациенти, лекувани с еноксапарин.

Основният краен показател по отношение на безопасността – масивно кървене – е със съпоставима честота при пациентите, лекувани с ривароксабан 10 mg спрямо еноксапарин 40 mg.

Таблица 2: Резултати от клинични проучвания фаза III по отношение на ефикасността и безопасността

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Обхваната популация	4 541 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 509 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 531 пациенти, подложени на тотална пластика на колянната става		
Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 35 ± 4 дни	p	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	p	Ривароксабан 10 mg един път дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	p
Общо ВТЕ	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Големи ВТЕ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Симптоматични ВТЕ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Масивно кървене	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Анализът на обобщените резултати от проучванията фаза III потвърждават данните, получени от отделните проучвания, по отношение на намаляването на общия брой ВТЕ, големи ВТЕ и симптоматични ВТЕ при използване на ривароксабан 10 mg един път дневно в сравнение с еноксапарин 40 mg един път дневно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на ривароксабан е висока (80 % - 100 %) за дозата от 10 mg. Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации (C_{max}) се достигат 2 – 4 часа след приема на таблетката. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява АUC или C_{max} при дозата от 10 mg. Ривароксабан 10 mg може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е линейна до около 15 mg един път на ден. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтварянето резорбция с намалена бионаличност и намаляване на процента на абсорбцията при повишаване на дозата. Това е по-изразено в състояние на гладно в сравнение със състояние след хранене. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране при отделни пациенти (CV %) в интервала от 30 % до 40 %, освен в деня на оперативната интервенция и на следващия ден, когато вариабилността на експозицията е висока (70 %).

Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92 % до 95 %, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен, V_{ss} бидейки приблизително 50 литра.

Метаболизъм и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Остатъчната 1/3 от приложената доза се излъчва с пряка бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината посредством активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на amidните връзки са основните етапи на биотрансформирането. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-glycoprotein) и Bcrp (breast cancer resistance protein).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други важни циркулиращи активни метаболити. При системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като медикамент с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg полуживотът на елиминиране е около 4,5 часа. След перорално приложение на доза от 10 mg елиминацията става зависима от степента на абсорбцията със средни времена на полуживот от 7 до 11 часа.

Специални групи пациенти

Пол/старческа възраст (над 65 години)

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности за АUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

Различни категории в зависимост от теглото

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25 %). Не се налага корекция на дозата.

Междуетнически различия

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, испаноезичната, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

Чернодробно увреждане

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC за ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC за ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци. AUC за несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалена бъбречна елиминация на ривароксабан, подобна на тази при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – 2,1 пъти. Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което е довело до по-стръмно РК/PD съотношение между концентрацията и РТ.

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене. Xarelto може да се използва внимателно при пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), ако то не е свързано с коагулопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 – 29 ml/min (вж. точка 4.4).

Съотношение фармакокинетика/фармакодинамика

Съотношението фармакокинетика/фармакодинамика (РК/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко крайни фармакодинамични ефекти (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е било проучено след прилагане на широк диапазон дози (5 – 30 mg два пъти на ден). Ривароксабан 10 mg един път на ден обуславя равновесна C_{max} от около 125 µg/l. Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E_{max} модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Neoplastin РТ изходната РТ е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 µg/l). Резултатите от анализа на РК/PD от Фаза II са сходни с данните, установени при здрави индивиди. При пациенти изходните фактор Ха и РТ са повлияни от оперативната интервенция, което обуславя разлика в наклона на кривата концентрация-РТ между деня след оперативната интервенция и равновесната.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно с прекалено силната фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембриофетална токсичност (загуба след имплантацията, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на стандартните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално проучване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за животните-майки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Макрогол 3350
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от РР/алуминиево фолио или блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио в картонени опаковки по 5, 10, 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

{ДД/ММ/ГГГГ}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

• ДРУГИ УСЛОВИЯ

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да обезпечи наличието и функционирането на системата за лекарствена безопасност съгласно описанието във версия 9.2, представена в модул 1.8.1. на заявлението за разрешаване за употреба, преди и по времето, когато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извършва проучванията и допълнителните дейности по лекарствената безопасност, описани в плана за лекарствена безопасност, както е установено в плана за управление на риска (ПУР), представен в модул 1.8.2 на заявлението за разрешаване за употреба, и всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Съгласно Указание за системите за управление на риска за лекарствените продукти в хуманната медицина на СНМР, преработеният ПУР трябва да бъде подаден по същото време, както и следващия периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това преработен ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато е получена нова информация, която може да повлияе на действащата спецификация по лекарствена безопасност, плана за лекарствена безопасност или дейностите по минимизиране на риска;
- В рамките на 60 дни от настъпването на важно събитие (за лекарствената безопасност или минимизирането на риска);
- По искане на ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg филмирани таблетки
Ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer HealthCare AG,
D-51368 Leverkusen,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 10 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg таблетки
Ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Xarelto 10 mg филмирани таблетки Ривароксабан

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва
2. Преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА XARELTO И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Xarelto се използва за предпазване от образуване на съсиреци във вените Ви след операция за тотално ставно протезиране на тазобедрената или на колянната Ви става. Вашият лекар Ви е предписал това лекарство, понеже след операцията имате повишен риск от поява на съсиреци.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени *анти тромботични средства*. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирване (фактор Ха) и по този начин намалява способността на кръвта да образува съсиреци.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ XARELTO

Не приемайте Xarelto

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на Xarelto. Съставките са изброени в края на тази листовка;
- ако имате силно кървене;
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене;
- ако сте бременна или кърмите.

Не приемайте Xarelto и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

Обърнете специално внимание при лечението с Xarelto

- ако страдате от умерено тежко или тежко бъбречно заболяване
- ако страдате от умерено тежко чернодробно заболяване
- ако имате повишен риск от кървене, като например:

- **нарушения на кръвосъсирването**
- **много високо кръвно налягане**, неовладяно с медикаментозно лечение
- **активна язва в момента или язва в близкото минало** на стомаха или червата
- **проблеми с кръвоносните съдове на очните дъна** (ретинопатия)
- **кървене в мозъка в близкото минало** (интракраниална или интрацеребрална хеморагия)
- **проблеми със съдовете на главния или гръбначния мозък**
- **операции на мозъка, гръбначния мозък или очите в близкото минало**

Информирайте Вашия лекар, преди да приемете Xarelto, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

- Xarelto **не се препоръчва след операция по повод фрактура на бедрената кост.**
- **при деца и юноши, Xarelto не се препоръчва за лица под 18 години.**
Няма достатъчно информация за употреба му при деца и юноши.
- **ако планираната хирургична операция предполага поставяне на катетър или инжекция в гръбначния Ви канал** (напр. за епидурална или спинална анестезия или за намаляване на болката):
 - много е важно да приемете Xarelto преди и след поставянето на инжекцията или отстраняването на катетъра точно в часа, предписан Ви от Вашия лекар
 - информирайте Вашия лекар веднага, ако почувствате изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, понеже са необходими спешни мерки.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

- **Ако приемате:**
 - **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол, флуконазол), освен ако не са само за кожно приложение
 - някои **противовирусни лекарства за HIV / СПИН** (напр. ритонавир)
 - други лекарства за **намаляване на съсирването на кръвта** (напр. еноксапарин или клопидогрел)
 - **противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства** (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)

Информирайте Вашия лекар, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът му може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

- **Ако приемате:**
 - някои **медикаменти за лечение на епилепсия** (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал),
 - **жълт кантарион** (растителен продукт, използван за депресия),
 - **рифампицин** (антибиотик).

Информирайте Вашия лекар, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът му може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Прием на Xarelto с храни и напитки

Xarelto може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, не приемайте Xarelto. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате Xarelto, незабавно информирайте Вашия лекар за това, и той ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани клинични проучвания за ефектите на Xarelto върху способността за шофиране и работа с машини. Xarelto обаче може да причини нежелани реакции като замаяност или припадъци. Не трябва да шофирате или използвате машини, ако имате тези симптоми. Тези нежелани реакции са нечести при Xarelto (вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Важна информация относно някои от съставките на Xarelto

Xarelto съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, уведомете го, преди да приемете Xarelto.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ XARELTO

Винаги приемайте Xarelto точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза да приемате

Обикновената доза е една таблетка (10 mg) един път дневно.

Поглъщайте таблетката за предпочитане с вода.

Xarelto може да се приема със или без храна.

Кога да приемате Xarelto

Приемете първата таблетка 6 – 10 часа след операцията.

След това приемайте по една таблетка на ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Постарайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Ако сте били подложени на голяма операция на тазобедрената става, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 5 седмици.

Ако сте били подложени на голяма операция на коляното, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 2 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото.

Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

Ако сте пропуснали приема на Xarelto

Ако сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Xarelto

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto Ви предпазва от развитието на едно сериозно състояние.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства (антитромботични средства), Xarelto може да доведе до кръвоизливи, които да са потенциално животозастрашаващи. В някои случаи тези кръвоизливи може да не са видими.

Информирайте Вашия лекар, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- **продължително или много силно кървене**
- **силна слабост, умора, бледост, замаяност, главоболие или необясним оток.**

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

Изброените по-долу честоти на възможните нежелани реакции са дефинирани по следните правила:
много чести (засягат повече от 1 на всеки 10 души, приемащи медикамента)
чести (засягат 1 до 10 на всеки 100 души, приемащи медикамента)
нечести (засягат 1 до 10 на всеки 1000 души, приемащи медикамента)
редки (засягат 1 до 10 на всеки 10 000 души, приемащи медикамента)
много редки (засягат по-малко от 1 на всеки 10 000 души, приемащи медикамента)
с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни).

Чести нежелани реакции

- кървене след операцията
- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до бледа кожа, слабост или задух
- неразположение
- повишаване на някои чернодробни ензими при кръвни изследвания.

Нечести нежелани реакции

- кървене в стомаха или червата, кървене от половите органи, кървене от носа
- кървене в тъкан или кухина на тялото ви (хематоми, синини)
- поява на кръв в урината
- сълзящо кървене или изтичане на течност от хирургичната рана
- ускорен пулс
- ниско кръвно налягане
- неразположение (слабост, умора), главоболие, замаяност, припадък
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, запек, диария, гадене
- сухота в устата
- локализиран отоци, отоци по крайниците
- повишена температура
- болки в крайниците
- обрив, сърбеж по кожата, уртикария
- нарушена бъбречна функция
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на стойностите на билирубина, някои ензими на задстомашната жлеза или броя на тромбоцитите в кръвта

Редки нежелани реакции

- нарушена чернодробна функция
- кожни алергични реакции

Нежелани реакции с неизвестна честота

- кръвоизлив в особено важен орган (напр. в мозъка Ви)
- кръвоизливи в надбъбречните жлези
- кръвоизливи по бялото на очите
- кървави храчки
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- свръхчувствителност

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ XARELTO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Xarelto след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до" и върху всеки блистер след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква особени условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Xarelto

- Активното вещество е ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.
- Другите съставки са:
Сърцевина на таблетката: микрокристална целулоза, кроскарамелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат.
Филмова обвивка: макрогол 3350, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са светлочервени, кръгли и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с "10" и триъгълник. Опаковани са в блистери и картонени опаковки по 5, 10, 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 2 71 73 06 61

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 214 30 513 48

Eesti

UAB Bayer Eesti filiaal

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.

Tel: +34 93 495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 3 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 70 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 74 77 47

Latvija

UAB Bayer Latvijas filiāle

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer, Bayer Schering Pharma

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT.

Tel:+36 14 87 41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma

Tel: +31 297 28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43 1 711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +42 12 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 1635 563000

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}