

Nazwa produktu leczniczego: ZARIXA, 10 mg, kapsułki twarde. **Skład jakościowy i ilościowy:** każda kapsułka twarda zawiera 10 mg rywaroksabanu. **Postać farmaceutyczna:** Kapsułka twarda, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem, rozmiar „0” biały korpus i białe wieczko. **Wskazania do stosowania:** profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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. **Dawkowanie i sposób podawania:** *Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, które to jest uzależnione od rodzaju zabiegu ortopedycznego. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie. Jeśli pominięto dawkę produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć ZARIXĘ, 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 przebytej 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 leczniczego ZARIXA 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. Leczenie i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP: dzień 1-21; 15 mg dwa razy na dobę; łączna dawka dobową 30 mg. Dzień 22 i następnie 20 mg raz na dobę, łączna dawka dobową 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, łączna dawka: 10 mg lub 20 mg. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy ZARIXA w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg produktu leczniczego ZARIXA na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch kapsułek 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 leczniczy ZARIXA 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 leczniczy ZARIXA* W przypadku pacjentów leczonych na ZŻG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem ZARIXA, gdy INR wynosi $\leq 2,5$. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy ZARIXA wartości

Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego ZARIXA. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego ZARIXA i z tego powodu nie należy go stosować. *Zmiana leczenia z produktu leczniczego ZARIXA na antagonistów witaminy K (VKA):* istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym ZARIXA na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy ZARIXA może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem ZARIXA na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem ZARIXA, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego ZARIXA. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego ZARIXA wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce. *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy ZARIXA:* u pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego ZARIXA 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. dożylną heparyny niefrakcjonowanej). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego ZARIXA na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe:* pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego ZARIXA. 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 ZARIXĘ w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania ZARIXY u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min w profilaktyce żyłnej 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; w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP, u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania zalecanej dawki. 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 ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym. Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana. *Zaburzenia czynności wątroby:* stosowanie produktu leczniczego ZARIXA 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. *Pacjenci w podeszłym wieku:* nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Masa ciała:* nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Płeć:* nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Dzieci i młodzież:* nie określono bezpieczeństwa

stosowania ani skuteczności kapsułek ZARIXA 10 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie kapsułek ZARIXA 10 mg nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania: produkt leczniczy ZARIXA przyjmuje się doustnie. Kapsułki twarde można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia. *Wysypywanie zawartości kapsułki*: dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych kapsułek, zawartość kapsułki ZARIXA można wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Zawartość kapsułki można również wysypać i podawać przez zgłąbnik żołądkowy. **Przeciwwskazania**: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 żyłaków przełyku, żylna-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. 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. Ciąża i karmienie piersią. **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 produkt leczniczy ZARIXA są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego ZARIXA, jeśli wystąpi poważny krwotok. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, 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. 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. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZARIXA 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. 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 produkt leczniczy ZARIXA u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZARIXA u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min. 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 leczniczy ZARIXA należy stosować z zachowaniem ostrożności. Interakcje z innymi produktami leczniczymi: nie zaleca się stosowania ZARIXY u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. 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. Inne czynniki ryzyka krwotoku: podobnie 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. Pacjenci z protezami zastawek: rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przecewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego ZARIXA u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że ZARIXA zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym ZARIXA 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 toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 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 leczniczy ZARIXA 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 leki 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. 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 leczniczego ZARIXA, 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 leczniczego ZARIXA 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. Pacjenci w podeszłym wieku: wraz

z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku. **Reakcje skórne:** poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 jakiegokolwiek inny objaw nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. **Informacje dotyczące substancji pomocniczych:** produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%). **NIEZBYT CZĘSTO:** nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)^A, trombocytopenia, reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny, krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej^A, zwiększenie aktywności GGTA^A, Pokrzywka, Wylew krwi do stawu, złe samopoczucie (w tym niemoc), zwiększenie LDHA^A, zwiększenie aktywności lipazy^A, zwiększenie aktywności amylazy^A. **RZADKO:** żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby), Krwawienie domięśniowe, obrzęk miejscowy^A, tętniak rzekomy^C, **BARDZO RZADKO:** reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny, eozynofilowe zapalenie płuc, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS, **CZĘSTOŚĆ NIEZNANA:** Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia, niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami, **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 ZARIXY 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 miesięczkowe) 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 leczniczego ZARIXA 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.

Przedawkowanie: zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 1960 mg. W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej. Dostępny jest specyficzny środek odwracający (andeksanet alfa), który znosi farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu. 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. 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. 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.

Podmiot odpowiedzialny: Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielcin 05-092 Łomianki. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Celon Pharma S.A.ul.

Ogrodowa 2A, Kiełpin 05-092 Łomianki tel.: (22) 75-15-933, e-mail: info@celonpharma.com.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28165 wydane przez Ministra Zdrowia.
Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. **Lek refundowany.** **Cena urzędowa detaliczna:** Zarixa 10 mg/10 kaps.: 19,64 PLN; **Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** Zarixa 10 mg/10 kaps.: 5,02 PLN. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2024 r.*