

Nazwa produktu leczniczego: ZARIXA, 15 mg; ZARIXA, 20 mg, kapsułki twarde. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda kapsułka twarda 15 mg zawiera 15 mg rywaroksabanu. Każda kapsułka twarda 20 mg zawiera 20 mg rywaroksabanu. **Postać farmaceutyczna:** 15 mg kapsułka twarda: rozmiar „3” żółty korpus i wieczko w kolorze pomarańczowym do czerwonego, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem. 20 mg kapsułka twarda: rozmiar „3”, korpus i wieczko w kolorze pomarańczowym do czerwonego, z czarnym nadrukiem "20" na korpusie, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem. **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 zastoinowaniowydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych. Dzieci i młodzież: leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ZChZZ) i profilaktyka nawrotów ZChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg (ZARIXA 15 mg) lub ponad 50 kg (ZARIXA 20 mg) po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego. **Dawkowanie i sposób podawania:** *Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych:* zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną. Leczenie produktem leczniczym ZARIXA należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy ZARIXA 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. Krótkotrwale 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 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 zalecane 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.

Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży: leczenie produktem leczniczym ZARIXA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego. 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 dobową. Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową. Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg: produkt leczniczy ZARIXA nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg. 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 leczniczy ZARIXA:* profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym ZARIXA, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi $\leq 3,0$. Leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym ZARIXA, gdy INR wynosi $\leq 2,5$. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy ZARIXA wartości INR będą nieprawdźliwie 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 leczniczym 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 leczniczym 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. Dzieci i młodzież: dzieci zmieniające leczenie z produktu leczniczego ZARIXA na VKA muszą kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego ZARIXA przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu leczniczego ZARIXA. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu leczniczego ZARIXA i VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego ZARIXA wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce. *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy ZARIXA:* u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu

lecniczego 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*: przerwać stosowanie produktu leczniczego ZARIXA i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego ZARIXA. 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 ZARIXĘ w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania ZARIXY u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min. 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. Do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, 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. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki. *Dzieci i młodzież*: dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-≤80 ml/min/1,73 m²): nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży. Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²): produkt leczniczy ZARIXA nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych. *Zaburzenia czynności wątroby*: stosowanie ZARIXY 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. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Masa ciała*: nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych. Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała. *Płeć*: nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Pacjenci poddawani kardiowersji*: można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu leczniczego ZARIXA u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzelykowego (TEE), leczenie produktem leczniczym ZARIXA należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt leczniczy ZARIXA 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 ZARIXY raz na dobę (lub 10 mg ZARIXY 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. *Dzieci i młodzież:* nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZARIXA 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 leczniczy ZARIXA przyjmuje się doustnie. Kapsułki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem. *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. Po podaniu zawartości kapsułek twardej ZARIXA 15 mg lub 20 mg należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Zawartość kapsułki można również wysypać i podawać przez zgłębnik żołądkowy. *Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg oraz powyżej 50 kg:* produkt leczniczy ZARIXA jest przeznaczony do podania doustnego. Pacjenta należy poinformować, aby połykał kapsułkę, popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem. Kapsułki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin. Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub wymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak, jeśli pacjent wymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie. Kapsułki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z kapsułki. *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. Po podaniu zawartości kapsułek twardej ZARIXA 15 mg lub 20 mg należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Zawartość kapsułki można również wysypać i podawać przez zgłębnik 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, żyłno-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 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 ZARIXĘ 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 krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. 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. *Dzieci i młodzież:* istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego. 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 ZARIXĘ u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZARIXA u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Produkt leczniczy ZARIXA nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 ml/min/1,73 m²), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne. 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. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp. 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. 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, niekontrolowanym 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 przezcewnikową 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.

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. Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwinnym 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 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 środki przeciwkrzepliwne w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg oraz 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. 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 leczniczego ZARIXA 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 leczniczego ZARIXA 15 mg oraz ZARIXA 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 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 do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu. 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 Produkty lecznicze ZARIXA 15 mg oraz ZARIXA 20 mg zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkty lecznicze uznaje się za „wolne 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 GGT^A, Pokrzywka, Wylew krwi do stawu, złe samopoczucie (w tym niemoc), zwiększenie LDH^A, zwiększenie aktywności lipazy^A, zwiększenie aktywności amylazy^A. RZADKO: żółtaczka, 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, moczowopłciowego, 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 niekontrolowanym 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:** 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 supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej u dorosłych, jednak nie są dostępne dane po dawkach supratherapeutycznych 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. 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 odwracającego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów 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. Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe 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. **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, Kielcin 05-092 Łomianki tel.: (22) 75-15-933, e-mail: info@celonpharma.com. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Zarixa 15 mg Pozwolenie nr 28166; Zarixa 20 mg Pozwolenie nr 28167 wydane przez Ministra Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę. **Lek refundowany.** **Cena urzędowa detaliczna:** Zarixa 15 mg/14 kaps.: 38,90 PLN; Zarixa 20mg/14 kaps.: 50,74 PLN. **Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** Zarixa 15 mg/14 kaps.: 12,18 PLN; Zarixa 20mg/14 kaps.: 15,22 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 października 2024 r.*