

Nazwa produktu leczniczego: ZARIXA, 2,5 mg, kapsułki twarde. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg rywaroksabanu. **Postać farmaceutyczna:** Kapsułka twarda, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem, rozmiar „3”, biały korpus i białe wieczko z czarnym nadrukiem "2,5" na korpusie. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy ZARIXA podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Produkt leczniczy ZARIXA podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę.

OZW: Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA lub dawkę dobową 75 - 100 mg ASA oprócz dawki dobowej 75 mg kłopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny. Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwienych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone. Leczenie produktem leczniczym ZARIXA należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji); najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane. **CAD/PAD:** Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA. U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. **OZW, CAD/PAD Jednoczesne podawanie z terapią przeciwplatekową.** U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, należy przeanalizować, czy stosowanie produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową badano u pacjentów: po niedawno przebyłym OZW w skojarzeniu z ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną oraz po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. **Pominięcie dawki:** W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na produkt leczniczy ZARIXA:** W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy ZARIXA wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR - International Normalized Ratio) mogą być 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 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. **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 ZARIXE w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZARIXA u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min. 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. *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. Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem. *Masa ciała:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Płeć:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kapsułek twardych ZARIXA 2,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie kapsułek twardych ZARIXA 2,5 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 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. Jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwplateletową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA). Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebyłym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca. 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:** U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwplateletowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz klopidoogrel/tyklopidyna. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z ASA. U pacjentów po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplateletową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem klopidoogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej z klopidoogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania

długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane. 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 jako dodatku do pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej 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. U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego ZARIXA w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. 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 ZARIXĘ u pacjentów z klirens kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania ZARIXY u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu, produkt leczniczy ZARIXA należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZARIXA 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. Pacjenci leczeni produktem leczniczym ZARIXA i substancjami przeciwplatekowymi powinni otrzymywać jednocześnie leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Inne czynniki ryzyka krwotoku: Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe, rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, 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. Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW oraz CAD/PAD w wieku ≥ 75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub

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

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

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

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe: Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwne w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg i substancji przeciwplatekowych w takich sytuacjach. Jak wskazano w „Wytycznych dla przepisujących lek ZARIXA”, należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego), należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie

łędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany. Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej: Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego ZARIXA 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwplatekowany nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu 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 (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 innego objawu 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, tachykardia, 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 LDHA, 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 (ŻŻG) 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). 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 możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. 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 niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym

krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę. 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 (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 krwotoczного 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. 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 przeciwkrwotoczного 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:** 28164 wydane przez Ministra Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę.