

**Mibrex (Rivaroxabanum).** Skład i postać: Tabletki powlekane. Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu (Rivaroxabanum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką powlekana zawiera 73,90 mg laktozy jednowodnej.

**Wskazania:** Produkt Mibrex, 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 Mibrex, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. Coronary Artery Disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. Peripheral Artery Disease, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

**Dawkowanie i sposób podawania:** DAWKOWANIE Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę. OZW - pacjenci przyjmujący rywaroksaban 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 niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone. Leczenie produktem Mibrex 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 rywaroksaban 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 przeciw płytkową. U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej, należy przeanalizować, czy stosowanie rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwpłytkowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową badano jedynie 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 Mibrex W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Mibrex wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR - International Normalized Ratio) mogą być nieprawdźliwie podwyższone po przyjęciu produktu Mibrex. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Mibrex i z tego powodu nie należy go stosować. Zmiana leczenia z produktu Mibrex na antagonistów witaminy K (VKA) Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Mibrex na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Mibrex może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Mibrex 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 Mibrex, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Mibrex. Po przerwaniu stosowania produktu Mibrex wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce. Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Mibrex U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu Mibrex 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 Mibrex na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Mibrex. 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 Mibrex w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Mibrex u pacjentów z klirens 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 Mibrex 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 i skuteczności rywaroksabanu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie są dostępne dane, dlatego produkt Mibrex nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. SPOSÓB PODAWANIA Podanie doustne. Mibrex można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia. Rozgryzanie tabletek Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Mibrex można rozgryźć i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgryzioną tabletkę można również 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, stwierdzoną lub podejrzaną obecność żylaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych. Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną (ang. UFH - Unfractionated Heparin), 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 przeciwpłytkową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA). Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebyłym udarze krwotocznym lub zatorówym, 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. Cięża i karmienie piersią. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z

substancjami przeciwplatekowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz kłopidogrel/tyklopidyna. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano wyłącznie w skojarzeniu z ASA. U pacjentów po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplatekową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej z kłopidogrelem, 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 Mibrex są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Mibrex, jeśli wystąpi poważny krwotok. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem oprócz pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej częściwie obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąsła, 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 Mibrex 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 Mibrex u pacjentów z klirens kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Mibrex 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 Mibrex należy stosować z zachowaniem ostrożności. Interakcje z innymi produktami leczniczymi Nie zaleca się stosowania produktu Mibrex u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwwrzędnicze 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 wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego. Pacjenci leczeni produktem Mibrex 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 oskrzelowymi 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 z 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 rywaroksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że rywaroksaban zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Mibrex 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 w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwiększa u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych 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 niedokrwinnym Pacjenci z OZW Produkt Mibrex 2,5 mg jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwinnym. Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z OZW z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwinnym, 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 niedokrwinnym, niezatokowym. Nie badano pacjentów po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwinnym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej u tych pacjentów należy unikać leczenia rywaroksabanem 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 zewnątrżoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrżoponowego lub jednocześnie stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrżoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 2,5 mg rywaroksabanu i substancji przeciwplytkowych w takich sytuacjach. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi, zgodnie z informacjami podanymi przez wytwórcę. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrżoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrżoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. 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 Mibrex 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwplytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o produkcie podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu Mibrex 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 jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. Informacje dotyczące substancji pomocniczych Mibrex zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy galaktozy. Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane: PODSUMOWANIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.** Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach fazy III. Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym pacjentom w dziewiętnastu badaniach fazy III i 412 pacjentom pediatrycznym w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. Liczba badanych pacjentów, łączna dawka dobową i maksymalny czas trwania leczenia w badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III: Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, liczba pacjentów[\*] 6 097, łączna dawka dobową 10 mg, maksymalny czas trwania leczenia 39 dni. Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych, liczba pacjentów[\*] 3 997, łączna dawka dobową 10 mg, maksymalny czas trwania leczenia 39 dni. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotów, liczba pacjentów[\*] 6 790, łączna dawka dobową - dzień 1-21: 30 mg, dzień 22 i następne: 20 mg, po co najmniej 6 miesiącach: 10 mg lub 20 mg, maksymalny czas trwania leczenia 21 miesięcy. Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego, liczba pacjentów[\*] 329, łączna dawka dobową - dawka dostosowana do masy ciała w celu uzyskania podobnej ekspozycji jak tej obserwowanej u osób dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG, maksymalny czas trwania leczenia 12 miesięcy. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, liczba pacjentów[\*] 7 750, łączna dawka dobową 20 mg, maksymalny czas trwania leczenia 41 miesięcy. Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW), liczba pacjentów[\*] 10 225, łączna dawka dobową - odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem lub tyklopidyną, maksymalny czas trwania leczenia 31 miesięcy. Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów CAD/PAD, liczba pacjentów[\*] 18 244, łączna dawka dobową 5 mg w skojarzeniu z ASA lub 10 mg w monoterapii, maksymalny czas trwania leczenia 47 miesięcy; liczba pacjentów[\*] 3 256[\*\*], łączna dawka dobową 5 mg w skojarzeniu z ASA, maksymalny czas trwania leczenia 42 miesiące. [\*]Pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu. [\*\*]Dane z badania VOYAGER PAD. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%). Odsetek krwawień[\*] i anemii u pacjentów, którym podawano rywaroksaban w zakończonych badaniach dorosłych i pediatrycznych fazy III. Profilaktyka ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego - dowolne krwawienie 6,8% pacjentów, anemia 5,9% pacjentów. Profilaktyka ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych - dowolne krwawienie 12,6% pacjentów, anemia 2,1% pacjentów. Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów - dowolne krwawienie 23% pacjentów, anemia 1,6% pacjentów. Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u donoszonych noworodków i dzieci w wieku poniżej 18 lat po rozpoczęciu standardowego leczenia przeciwzakrzepowego - dowolne krwawienie 39,5% pacjentów, anemia 4,6% pacjentów. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - dowolne krwawienie 28 na 100 pacjentolat, anemia 2,5 na 100 pacjentolat. Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) - dowolne krwawienie 22 na 100 pacjentolat, anemia 1,4 na 100 pacjentolat. Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD - dowolne krwawienie 6,7 na 100 pacjentolat, anemia 0,15 na 100 pacjentolat[\*\*], dowolne krwawienie 8,38 na 100 pacjentolat[ #], anemia 0,74 na 100 pacjentolat[\*\*\* #]. [\*]W ramach wszystkich badań rywaroksabanu gromadzono, zgłaszano i oceniano wszystkie krwawienia. [\*\*]W badaniu COMPASS odnotowano niewielką częstość występowania anemii, ponieważ zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych. [\*\*\*]Zastosowano selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych. [#]Dane z badania VOYAGER PAD. **TABELARYCZNE PODSUMOWANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH.** Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona poniżej według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania. Częstość zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Wszystkie działania niepożądane zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu produktu do obrotu\* i w dwóch badaniach fazy II i jednym fazy III z udziałem dzieci i młodzieży: Zaburzenia krwi i układu

chłonnego: często - niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego), niezbyt często - nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)A, trombocytopenia. Zaburzenia układu immunologicznego: niezbyt często - reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny, bardzo rzadko - reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, ból głowy, niezbyt często - krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie. Zaburzenia oka: często - krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy). Zaburzenia serca: niezbyt często - tachykardia. Zaburzenia naczyń: często - niedociśnienie tętnicze, krwaki. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - krwawienie z nosa, krwioplucie, bardzo rzadko - eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia żołądka i jelit: często - krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), ból brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie (A), biegunka, wymioty(A), niezbyt często - suchota błony śluzowej jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: często - zwiększenie aktywności aminotransferaz, niezbyt często - zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (A), zwiększenie aktywności GGT (A), rzadko - żółtaczka, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często - świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny, niezbyt często - pokrzywka, bardzo rzadko - zespół Stevensa- Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - ból kończyny (A), niezbyt często - wylew krwi do stawu, rzadko - krwawienie domięśniowe, częstość nieznana - zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: często - krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe (B)), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi), częstość nieznana - niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - gorączka (A), obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia), niezbyt często - złe samopoczucie (w tym niemoc), rzadko - obrzęk miejscowy (A). Badania diagnostyczne: niezbyt często - zwiększenie LDH (A), zwiększenie aktywności lipazy (A), zwiększenie aktywności amylazy (A). Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: często - krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany (A), rzadko - tętniak rzekomy (C). A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat. C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej). \*Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań. Opis wybranych działań niepożądanych Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu Mibrex 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. Postępowanie w przypadku krwawienia). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą 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 leczenie 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 rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie dla Mibrex 2,5 mg nr 26092, wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2023.11.24