

Mibrex, 15 mg_2023.11.24_SIL (Rivaroxabanum). **Skład i postać:** Każda tabletkowa powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu (Rivaroxabanum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu. Każda tabletkowa zawiera 31,63 mg laktozy jednowodnej. Tabletkowa powlekana (tabletkowa). Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (średnica 6,1±0,2 mm), z wytłoczoną liczbą „15” z jednej strony.

Wskazania: Dorośli. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych (patrz pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni). Dzieci i młodzież. Leczenie żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego. **Dawkowanie i sposób podawania:**

Dawkowanie. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych. Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną. Leczenie produktem Mibrex 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 Mibrex i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Leczenie ZZG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych. Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZZG 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 ZZG i ZP. Krótkotrwałe leczenie (co najmniej przez 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZZG 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 ZZG lub ZP niezwiązanym z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZZG lub ZP, lub z nawrotową ZZG lub ZP w wywiadzie. Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZZG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZZG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZZG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki dawką 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu Mibrex 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 ZZG i ZP: dzień 1-21-15 mg dwa razy na dobę- łączna dawka dobową 30 mg. Dzień 22 i następne: 20 mg raz na dobę- łączna dawka dobową - 20 mg. Profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP: po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZZG lub ZP - 10 mg raz na dobę lub 20 mg raz na dobę, łączną dawką dobową 10 mg lub 20 mg. Aby wspomóc zmianę dawkowania z 15 mg na 20 mg po 21 dniu, dostępne jest opakowanie produktu leczniczego Mibrex rozpoczynające leczenie na pierwsze 4 tygodnie leczenia ZZG/ZP. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg produktu Mibrex na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie 15 mg dwa razy na dobę. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex 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 Mibrex 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. Dla pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg przeznaczone są produkty w innych postaciach farmaceutycznych. 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 Mibrex. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Mibrex, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wynosi ≤ 3,0. Leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotów: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Mibrex, gdy INR wynosi ≤ 2,5. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt Mibrex wartości INR będą 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 ≥ 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. Dzieci i młodzież: dzieci zmieniające leczenie z produktu Mibrex na VKA muszą kontynuować przyjmowanie produktu Mibrex przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu Mibrex. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu Mibrex i VKA, aż INR będzie ≥2,0. Po przerwaniu stosowania produktu Mibrex wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce. Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Mibrex. U pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży 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. dożylnego heparyny niefrakcjonowanej). Zmiana leczenia z produktu Mibrex na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe. Przerwać stosowanie produktu Mibrex i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu Mibrex. 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 Mibrex w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Mibrex 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 dawką 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecana dawka 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 $50 \leq 80$ 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 Mibrex nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby. Stosowanie produktu Mibrex jest przewidywane 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 Mibrex u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem Mibrex należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali Mibrex 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 rywaroksabanu raz na dobę (lub 10 mg rywaroksabanu 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 rywaroksabanu 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. Podanie doustne. Mibrex 15 mg należy przyjmować z jedzeniem. Rozginięcie tabletek. Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Mibrex można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych produktem Mibrex należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy. Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg. Produkt leczniczy Mibrex jest przeznaczony do podania doustnego. Pacjenta należy poinformować, aby połykać tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem. Tabletki 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 zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie. Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki. Rozginięcie tabletek. U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować inne produkty w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym. Nieprawidłowości i stany stanowiące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyte ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyte ostatnio zabiegi chirurgiczne mózgu, kręgosłupa lub okulistyczne, ostatnio przebyte krwotoki wewnątrzczaszkowe, stwierdzoną lub podejrzewaną obecność żylaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzkrążeniowych 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 u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh. Cięża i karmienie piersią. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** 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 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 miesiāczkowe) i niedokrwiistość. 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 niedokrwiistości. 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 Mibrex u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Mibrex u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi. Produkt Mibrex 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 produktu Mibrex 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 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 żołądka i choroba refluksowa przełyku); retinopatią naczyniową; rozstrzeniami oskrzelowymi 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. 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. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 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 migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani 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 Mibrex 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 jednocześnie 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 centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwie w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 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 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 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 (patrz punkt 5.2). 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 blokad centralnej u dzieci w czasie stosowania rywaroksabanu 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 Mibrex 15 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją. 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 martwice oddzielające 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 lek 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. Wskazanie. 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 następane: 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 dorosłych leczonych dawką 20 mg rywaroksabanu raz na dobę z powodu ZŻG; maksymalny czas trwania - 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 OZW; liczba pacjentów[*] -10 225; łączna dawka dobową - odpowiednio 5 mg lub 10 mg podawane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub kwasem acetylosalicylowym z kłopotidogrelem lub tyklopidyną; maksymalny czas trwania leczenia - 31 miesięcy. Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z CAD/PAD; liczba pacjentów[*] - 18 244; maksymalny czas trwania leczenia - 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. Wskazanie: Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Dowolne krwawienie -6,8% pacjentów. Anemia - 5,9% pacjentów. Wskazanie - Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych. Dowolne krwawienie - 12,6% pacjentów. Anemia - 2,1% pacjentów. Wskazanie - Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów. Dowolne krwawienie - 23% pacjentów. Anemia - 1,6% pacjentów. Wskazanie - 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. Wskazanie- 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. Wskazanie - 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. Wskazanie - 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. Podsumowanie działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA) i częstości występowania. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 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 do obrotu* 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 naczyń 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 naczyniowe. Często: niedociśnienie tętnicze, krwaki. Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia. Często: krwawienie z nosa, krwiopucie. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie[A], biegunka, wymioty[A]. Niezbyt często: suchość 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 żyłnej choroby zakrzepowej (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 przeszłokrońnej 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 (patrz „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 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 leczenie wpływające na hemostazę (patrz „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 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. Dzieci i młodzież. Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów. U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. 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 nr 26094 wydane prZez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2023.11.24