

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xarelto 2,5 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 33,92 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm, izliekuma rādiuss 9 mm) ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „2,5” un trīsstūri otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Xarelto kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASS) monoterapiju vai ASA plus klopidogrelu vai tiklopidīnu ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem aterotrombotisku notikumu profilaksei pēc akūta koronārā sindroma (AKS) ar diagnosticētu paaugstinātu sirds biomarkķieru koncentrāciju (skatīt 4.3, 4.4 un 4.5 apakšpunktus).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2,5 mg divas reizes dienā.

Pacientiem jālieto arī 75 – 100 mg ASS dienā vai 75 -100 mg ASS dienā papildus 75 mg klopidogrela dienas devai vai standarta tiklopidīna dienas devai.

Terapija ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli, nosakot išēmisku notikumu risku pret asiņošanas risku. Tā kā pieredze par lietošanu ilgāk nekā 24 mēnešus ir ierobežota, terapijas turpināšanu ilgāk nekā 12 mēnešus nosaka pacientam individuāli.

Ārstēšana ar Xarelto jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma stabilizācijas (tai skaitā revaskularizācijas procedūras); ātrākais 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

Ja tiek izlaista deva, pacientam jāturpina lietot parastā deva nākamajā iepļānotajā laikā. Devu nedrīkst dubultot, lai aizstātu izlaisto devu.

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Xarelto, pēc Xarelto lietošanas starptautiskā standartizētā koeficienta (INR – *International Normalized Ratio*) vērtības būs kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Xarelto antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### *Xarelto nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Xarelto terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Xarelto var veicināt INR paaugstināšanos.

Pacientiem, kuriem Xarelto terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir  $\geq 2,0$ . Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan Xarelto, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās Xarelto devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Xarelto devas lietošanas. Tiklīdz Xarelto lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

#### *Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, Xarelto terapija jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms nākamās ieplānotās parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulmasas heparīna) ievadīšanas vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

#### *Xarelto nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Xarelto deva.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagi izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tāpēc Xarelto šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $< 15$  ml/min (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu).

##### *Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

##### *Ķermeņa svars*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

##### *Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Xarelto drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Xarelto nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Xarelto var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, ja tie uzskatāmi par paaugstinātu masīvas asiņošanas risku. Tie var būt esoša vai nesena bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu, u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu eteksilātu, apiksabanu u.tml.) izņemot gadījumos, kad terapija tiek mainīta no vai uz rivaroksabanu (skatīt 4.2 apakšpunktā) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5 apakšpunktu).

AKS ārstēšana vienlaikus ar trombolītiskiem līdzekļiem pacientiem ar insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (PIL) anamnēzē (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6 apakšpunktu).

#### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Xarelto drošums un efektivitāte ir pētīta vienlaikus to lietojot ar trombolītiskiem līdzekļiem aspirīnu un klopidogrelu/tiklopidīnu. Ārstēšana vienlaikus ar citiem trombolītiskiem līdzekļiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta un tā netiek rekomendēta.

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

##### Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Xarelto, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Xarelto lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana.

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, kas lietota papildus viena vai divu antiagregantu terapijai. Tādejādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Tādēļ, nozīmējot Xarelto kombinācijā ar divu antiagregantu terapiju pacientiem ar zināmu asiņošanas risku, jāizvērtē ieguvums no KV nāves un MI profilakses un asiņošanas risks. Turklāt šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu

asiņošanas risku. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

Xarelto lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonaviru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi vai trombocītu agregācijas inhibitoriem. Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Ja pacientiem pēc akūta koronārā sindroma diagnosticēšanas ārstēšanā tiek nozīmēts Xarelto un ASS vai Xarelto un ASS plus klopidogrels/tiklopidīns, papildu terapiju ar NSPL drīkst nozīmēt tikai tad, ja ārstēšanas ieguvums pārsniedz asiņošanas risku.

#### Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans jālieto ar piesardzību pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- aktīva čūlas slimība kuņģa-zarnu traktā,
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar AKS:

- kuri ir > 75 gadus veci un vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu,
- kuriem ir mazs ķermeņa svars (< 60 kg) un kuri vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu.

Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

#### Pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē

Xarelto 2,5 mg ir kontrindicēts AKS ārstēšanai pacientiem ar insultu vai PIL anamnēzē (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pētīti daži AKS pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē, bet ierobežotie dati par efektivitāti liecina, ka šiem pacientiem nenovēro ieguvumu no terapijas.

#### Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xarelto lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 12 stundas pirms manipulācijas un, pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Ja pacientam plānota operācija un nav vēlams trombocītu agregācijas inhibitoru lietošana jāpārtrauc, ņemot vērā ražotāja norādījumus. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

Xarelto lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt 5.2 apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti

Palielinoties vecumam var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2 apakšpunktu).

### Informācija par palīgvielām

Xarelto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 2,6 / 2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās  $C_{max}$  pieaugumu par 1,7 / 1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ Xarelto lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonozolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šo zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 1,5 reizēm un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,4 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4 apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski būtisku.

Tā kā ir ierobežota klīnisko datu pieejamība, vajadzēt izvairīties no rivaroksabana vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

### Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT).

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

### NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta.

Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

### Varfarīns

Nomainot pacientiem K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapiju ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapiju ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0), var novērot vairāk nekā

summējošu protrombīna laika/INR (neoplastīns) vērtības pieaugumu (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtības līdz 12), turpretim ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu ir summējoša.

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmē varfarīna iedarbība. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana  $C_{\text{through}}$  laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

#### CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inducētājus, jāievēro piesardzība.

#### Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojo rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitori), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

Xarelto drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Xarelto ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

#### Barošana ar krūti

Xarelto drošība un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav noteikta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xarelto ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

#### Fertilitāte

Cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi ar rivaroksabanu, lai izvērtētu ietekmi uz fertilitāti. Pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm netika novērota nekāda ietekme (skatīt 5.3 apakšpunktu).

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Xarelto maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bieži ziņots par nevēlamām blakusparādībām – ģīboni (biežums: retāk) un reiboni (biežums: bieži) (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

### Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība tika izvērtēta vienpadsmit III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 32 625 pacienti, kuri lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva un ārstēšanas ilgums**

Indikācija	Pacientu skaits*	Maksimālā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
Venozās tromboembolijas profilakse medikamentozī ārstētiem pacientiem	3 997	10 mg	39 dienas
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	4 556	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg	21 mēnesis
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis
Kardiovaskulāras nāves un MI profilakse pacientiem pēc AKS	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, papildus ASA vai ASA plus klopidogrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis

\*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

Kopumā apmēram 67 % pacientu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu, ārstēšanas laikā tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Apmēram 22 % pacientu nevēlamās blakusparādības pētnieki novērtēja kā saistītas ar ārstēšanu. No pacientiem, kuri lietoja 10 mg Xarelto un kuriem tika veikta gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija un hospitalizētiem pacientiem, asiņošanu novēroja attiecīgi apmēram 6,8 % un 12,6% pacientu un anēmiju attiecīgi apmēram 5,9 % un 2,1% pacientu. No pacientiem, kuri lietoja vai nu 15 mg Xarelto divas reizes dienā un pēc tam 20 mg vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, vai 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai, asiņošanu novēroja apmēram 27,8 % pacientu un anēmiju – apmēram 2,2 % pacientu. Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, par dažāda veida vai smaguma asiņošanu ziņoja 28 pacientiem uz 100 pacientu gadiem un anēmiju – 2,5 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu aterotrombotiska gadījuma profilaksei pēc akūta koronāra sindroma (ACS), dažāda veida un smaguma asiņošana tika novērota 22 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Anēmiju novēroja 1,4 pacientiem uz 100 pacientu gadiem.

### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Xarelto lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums ir apkopots 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.



Sastopamības biežumi ir definēti kā  
 ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )  
 bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ )  
 retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ )  
 reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ )  
 ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )  
 nav zināmi: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

**2. tabula: visas ar ārstēšanu saistītās nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos**

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji)	Trombocitēmija (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits) <sup>A</sup>		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis, galvassāpes,	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis		
<b>Acu bojājumi</b>			
Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā)			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
	Tahikardija		
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipotensija, hematoma			
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Deguna asiņošana Asins atklepošana			
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā smaganu asiņošana un asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi <sup>A</sup> , caureja, vemšana <sup>A</sup>	Sausums mutē		
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
	Aknu funkcijas traucējumi	Dzelte	

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā	Nātrene		
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Sāpes ekstremitātē <sup>A</sup>	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī	Sekundārs kupejas ( <i>compartment</i> ) sindroms pēc asiņošanas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija <sup>B</sup> ) Nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs) <sup>A</sup>			Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Drudzis <sup>A</sup> , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska <sup>A</sup>	
<b>Izmeklējumi</b>			
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs <sup>A</sup> , paaugstināta LDH koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta lipāzes koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta amilāzes koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta GGT koncentrācija <sup>A</sup>	Paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās)	

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces <sup>A</sup>		Vaskulāra pseidoanērisma <sup>C</sup>	

A: novērots venozās trombembolijas (VTE) profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas intervences)

#### Noteiktu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ Xarelto lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9 apakšpunktu „Rīcības taktika asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4 apakšpunktu, asiņošanas risks). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Xarelto lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, kupejas sindroma un nieru mazspējas, attīstību hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

## **4.9 Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

Nav pieejams specifisks antidots, kas novērstu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību.

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

#### Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabana, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Rīcības taktikai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulācijas atcelšanas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta

protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību.

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta aktivitāti. Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksamīnskābes, aminokaprnskābes) lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Tiešie Xa faktora inhibitori, ATĶ kods: B01AF01

#### Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar orālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabana trombīna (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*PT-prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti kardiovaskulāras (KV) nāves, MI vai insulta profilaksē pacientiem ar nesenu KVN (miokarda infarktu ar ST pacēlumu [STPMI], miokarda infarktu bez ST pacēluma [BSTPMI] vai nestabilo stenokardiju [NS]. Pivotalā, dubultklā ATLAS ACS TIMI 51 pētījumā, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, 15 526 pacienti tika iekļauti vienā no trīs ārstēšanas grupām: Xarelto 2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā, 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā. Vidējais ārstēšanas laiks bija 13 mēneši un kopējais ārstēšanas laiks ilga līdz gandrīz 3 gadiem. 93,2 % pacientu kā papildu terapiju saņēma ASA plus tienopiridīnu un 6,8 % pacientu saņēma tikai ASA. No pacientiem, kuri saņēma divu antiagregantu terapiju, 98,8 % saņēma klopidogrelu, 0,9 % saņēma tiklopidīnu un 0,3 % saņēma prasugrelu. Pirmo Xarelto devu pacienti saņēma ne ātrāk kā 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un līdz 7 dienām (vidēji pēc 4,7 dienām) pēc iestāšanās stacionārā, bet pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma, tai skaitā revaskularizācijas procedūras, stabilizācijas un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

KV notikumu turpmāko sastopamību efektīvi samazināja gan 2,5 mg rivaroksabana lietošana divas reizes dienā, gan 5 mg rivaroksabana lietošana divas reizes dienā, ko lietoja papildus standarta antiagregantu terapijai. 2,5 mg dienas deva samazināja mirstību, un ir iegūti pierādījumi, ka zemāka deva samazina asiņošanas risku, tādēļ kardiovaskulāras nāves un MI profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc AKS ar palielinātu sirds biomarķieru koncentrāciju ieteicams lietot 2,5 mg rivaroksabana kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASA) monoterapiju vai ASA plus klopidogrelu vai tiklopidīnu.

Salīdzinājumā ar placebo Xarelto būtiski samazināja primārā saliktā mērķa kritērija – KV nāves, MI vai insulta, sastopamību. Ieguvums tika panākts ar KV nāves un MI biežuma samazināšanos un parādījās jau ar nemainīgu ārstēšanas efektu visā terapijas laikā (skatīt 3.tabulu un 1.attēlu). Būtiski samazinājās arī pirmā sekundārā mērķa kritērija (jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults) sastopamība. Papildu analīzē konstatēja nomināli ticamu stenta trombozes sastopamības samazināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 3. tabulu). Galvenā drošības iznākuma (ne-KAŠ TIMI masīvas asiņošanas) sastopamības biežums bija lielāks pacientiem Xarelto grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā (skatīt 5. tabulu). Tomēr Xarelto un placebo grupā līdzvērtīgi bieži konstatēja letālus asiņošanas gadījumus, hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropu līdzekļu ievadīšana, un ķirurģisku iejaukšanos asiņošanas novēršanai.

4.tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kas saņēma perkutāno koronāro intervenci (PCI). Drošuma rezultāti šajā subgroupā pacientiem, kuri saņēma PCI, tika salīdzināti ar vispārējiem drošuma rezultātiem.

80 % pacientu, kuri piedalījās pētījumā, bija paaugstināts biomarkieru (troponinins vai CK-MB) līmenis un iepriekš nebija insults vai pārejoša išēmiska lēkme.

**3. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS2 TIMI 51**

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesenu diagnosticētu akūtu koronāro sindromu <sup>a)</sup>	
	Xarelto 2,5 mg divas reizes dienā, N=5 114 n(%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība <sup>b)</sup>	Placebo N=5 113 n(%)
Ārstēšanas deva		
Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulāra nāve	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Jebkādas etioloģijas nāve	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Insults	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenta tromboze	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\* statistiski pārāks

\*\* nomināli ticams

**4.tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51 pacientiem, kuri saņem PCI**

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesenu diagnosticētu akūtu koronāro sindromu <sup>a)</sup> , kuri saņem PCI	
Ārstēšanas deva	Xarelto 2,5 mg, divas reizes dienā, N=3114 n (%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība <sup>b)</sup>	Placebo N=3096 n (%)
Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulāra nāve	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Jebkādas etioloģijas nāve	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
MI	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Insults	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenta tromboze	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija (intent to treat total analysis set for stent thrombosis)

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\*\* nomināli ticams

**5. tabula: Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51**

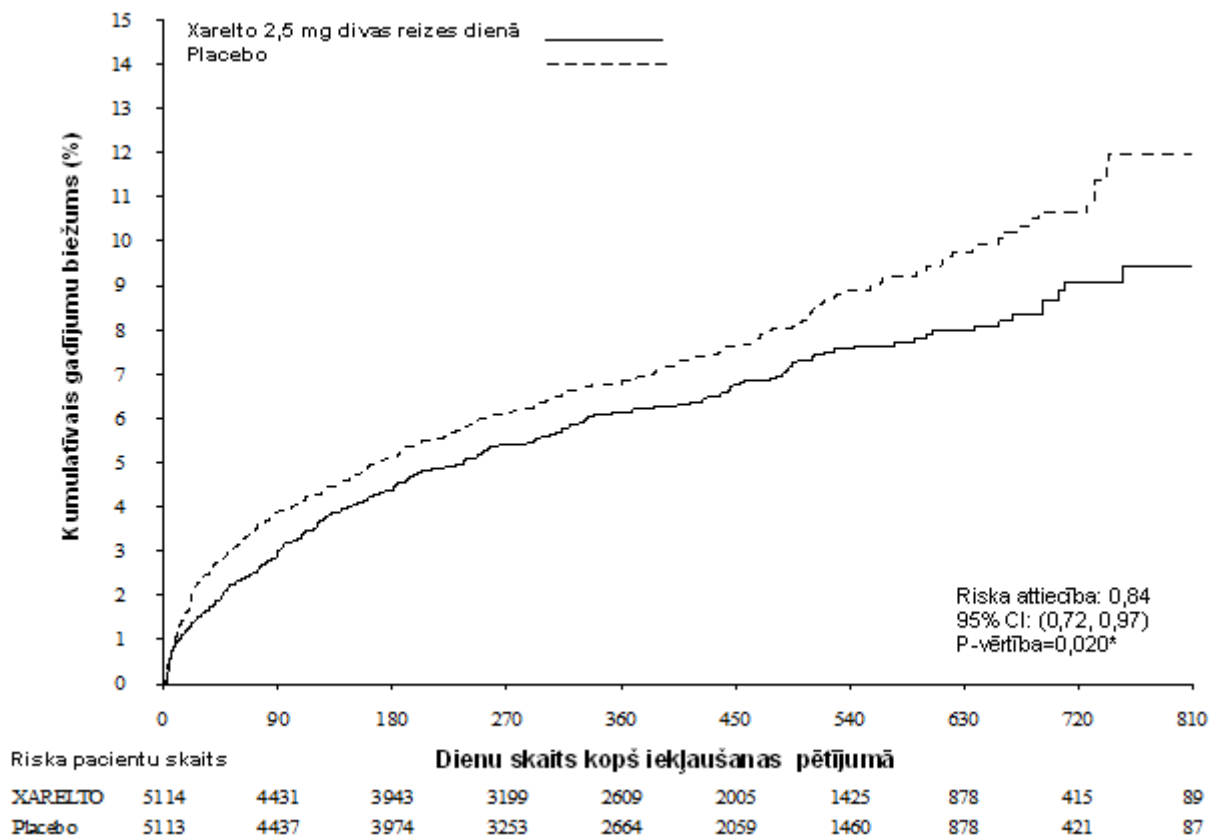
Pētījuma populācija	Pacienti ar nesenu diagnosticētu akūtu koronāro sindromu <sup>a)</sup>	
Ārstēšanas deva	Xarelto 2,5 mg divas reizes dienā, N=5 115 n(%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība <sup>b)</sup>	Placebo N=5 125 n(%)
Ne-KAŠ TIMI masīva asiņošana*	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001	19 (0,4 %)
Letāla asiņošana	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomātiska intrakraniāla hemorāģija	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotensija, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu ievadīšana	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
4 vai vairāk asins vienību pārliešana 48 stundu laikā	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) ārstēšanas radīts drošuma analīzes komplekts

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\* statistiski ticams

## 1.attēls: Laiks līdz primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (KV nāve, MI vai insults)



### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Xarelto vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu ārstēšanai. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Xarelto visās pediātriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) ir 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā absorbcija ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80 % - 100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai  $C_{max}$ . Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai arī tukšā dūšā.

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30 % līdz 40 %.

### Sadalījums

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92 % līdz 95 %, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Sadalījuma tilpums ir vidēji liels,  $V_{ss}$  ir apmēram 50 litri.

### Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

### Īpašas populācijas

#### Dzimums

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Nav nepieciešama devas piemērošana.

#### Dažāda ķermeņa svara kategorijas

Ķermeņa svara svarstību kategorijas (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas piemērošana nav nepieciešama.

#### Etniskās atšķirības

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums par 1,2 reizēm), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un mēreni izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh B*) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 4.3 apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), mērenu (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar vieglu, mērenu un smagu nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0



reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksbans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabanu lieto kardiovaskulāro notikumu profilaksei pēc AKS 2,5 mg divas reizes dienā, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90 % no paredzētā intervāla) 2 – 4 stundas un apmēram 12 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devas intervāla laikā) ir attiecīgi 47 (13 – 123) un 9,2 (4,4 – 18) µg/l.

#### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD beigu punktiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot  $E_{max}$  modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamats PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselīgiem subjektiem.

#### Pediātriskā populācija

Drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti un juvenīlu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efektī, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem iedarbības līmeņiem žurkām novēroja paaugstinātu IgG un IgA līmeni plazmā.

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Pre- un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

#### Apvalks:

Makrogols 3350  
Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PP/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 14, 28, 56, 60, 98, 168 vai 196 apvalkotām tabletēm vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrlīdzdā kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/025-033

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 30. septembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xarelto 10 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana (*rivaroxaban*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 26,51 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm, izliekuma rādiuss 9 mm) ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „10” un trīsstūri otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem paredzēta plānota gūžas vai ceļa protezēšanas operācija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir 10 mg rivaroksabana, kas ir lietojams iekšķīgi vienu reizi dienā. Sākuma deva jālieto 6 līdz 10 stundas pēc operācijas, ja ir nodrošināta hemostāze.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no pacienta individuālā venozās tromboembolijas riska, ko nosaka ortopēdiskās operācijas veids.

- Pacientiem, kuriem veikta nozīmīga gūžas locītavas operācija, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 5 nedēļas.
- Pacientiem, kuriem veikta nozīmīga ceļa locītavas operācija, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas.

Ja deva ir izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Xarelto un tad jāturpina to lietot reizi dienā, sākot ar nākamo dienu, kā iepriekš.

#### *K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Xarelto, pēc Xarelto lietošanas INR (*INR-International Normalized Ratio*) vērtības būs kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Xarelto antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### *Xarelto nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Xarelto terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Xarelto var veicināt INR paaugstināšanos.

Pacientiem, kuriem Xarelto terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir  $\geq 2,0$ . Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam

jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan Xarelto, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās Xarelto devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Xarelto devas lietošanas. Tiklīdz Xarelto lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

#### *Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, Xarelto terapija jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms nākamās ielānotās parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšanas vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

#### *Xarelto nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Xarelto deva.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagi izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta, tādēļ Xarelto šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 4.3 un 5.2 apakšpunktu).

##### *Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Ķermeņa svars*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Xarelto drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Xarelto nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Xarelto var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, ja tie uzskatāmi par paaugstinātu masīvas asiņošanas risku. Tie var būt esoša vai nesena bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas veidojumi, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu, u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu eteksilātu, apiksabanu u.tml.) izņemot gadījumos, kad terapija tiek mainīta no vai uz rivaroksabanu (skatīt 4.2 apakšpunktā) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6 apakšpunktu).

#### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Asiņošanas risks

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas. To var panākt, veicot pacientu regulāru fizikālo izmeklēšanu, kā arī rūpīgu operācijas brūču drenēšanās novērošanu un periodisku hemoglobīna līmeņa analīzi.

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

##### Mijiedarbība ar citām zālēm

Xarelto lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonaviru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābe, trombocītu agregācijas inhibitoriem vai citiem anitrombotiskiem līdzekļiem. Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5 apakšpunktu).

##### Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans jālieto ar piesardzību pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- aktīva čūlas slimība kuņģa-zarnu traktā,
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

#### Gūžas kaula lūzuma operācija

Nav bijuši klīniskie pētījumi par rivaroksabana drošību un efektivitāti pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas kaula lūzuma operācija. Tādēļ šiem pacientiem rivaroksabana lietošana nav ieteicama.

#### Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neuroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto iekšējos epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neuroaksiālas ieviešanas ārstam jāapsver iespējamo priekšrocību un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām, lai izņemtu epidurālo katetru. Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu. Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

#### Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām (neattiecas uz plānotām gūžas vai ceļa protezēšanas operācijām)

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xarelto lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un, pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu.

Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

Xarelto lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Gados vecāki pacienti

Palielinoties vecumam var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Informācija par palīgvielām

Xarelto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās  $C_{max}$  pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ Xarelto lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonozolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šo zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 1,5 reizēm un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,4 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4 apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski būtisku.

Tā kā ir ierobežota klīnisko datu pieejamība, vajadzēt izvairīties no rivaroksabana vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

#### Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT).

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta. Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### Varfarīns

Nomainot pacientiem K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapiju ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapiju ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0), var novērot vairāk nekā summējošu protrombīna laika/INR (neoplastīns) vērtības pieaugumu (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtības līdz 12), turpretim ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu ir summējoša.

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmē varfarīna iedarbība. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana  $C_{through}$  laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

#### CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inducētājus, jāievēro piesardzība.

#### Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojo rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga

farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhībē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

Xarelto drošība un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Xarelto ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

#### Barošana ar krūti

Xarelto drošība un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav noteikta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xarelto ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3 apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

#### Fertilitāte

Cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi ar rivaroksabanu, lai izvērtētu ietekmi uz fertilitāti. Pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm netika novērota nekāda ietekme (skatīt 5.3 apakšpunktu).

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Xarelto maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bieži ziņots par nevēlamām blakusparādībām – ģīboni un reiboni (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošības profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība tika izvērtēta astoņos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 16 041 pacients, kas lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva un ārstēšanas ilgums**

<b>Indikācija</b>	<b>Pacientu skaits*</b>	<b>Maksimālā dienas deva</b>	<b>Maksimālais ārstēšanas ilgums</b>
Venozas tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse	2 194	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg	21 mēnesis
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis

\*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu



Kopumā apmēram 73% pacientu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu, ārstēšanas laikā tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Apmēram 24% pacientu nevēlamās blakusparādības pētnieki novērtēja kā saistītas ar ārstēšanu. No pacientiem, kuri lietoja 10 mg Xarelto un kuriem tika veikta gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija, asiņošanu novēroja apmēram 6,8% pacientu un anēmiju – apmēram 5,9% pacientu. No pacientiem, kuri lietoja vai nu 15 mg Xarelto divas reizes dienā un pēc tam 20 mg vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, vai 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai, asiņošanu novēroja apmēram 22,7% pacientu un anēmiju – apmēram 1,8% pacientu. No pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, par jebkāda veida vai smaguma asiņošanu ziņoja 28 pacientiem uz 100 pacientu gadiem un anēmiju – 2,5 pacientiem uz 100 pacientu gadiem.

#### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Xarelto lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums ir apkopots 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );

bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ );

reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ );

ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ );

nav zināmi: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **2. tabula: visas ar ārstēšanu saistītās nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos**

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji)	Trombocitēmija (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits) <sup>A</sup>		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis, galvassāpes, ģībonis	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums		
<b>Acu bojājumi</b>			
Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā)			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija			
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipotensija, hematoma			Pseidoaneirismas veidošanās pēc perkutānas intervences*
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Deguna asiņošana	Asins atklepošana		
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			

<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Nav zināmi</b>
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā smaganu asiņošana un asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi <sup>A</sup> , caureja, vemšana <sup>A</sup>	Sausums mutē		
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
	Aknu funkcijas traucējumi	Dzelte	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes	Nātrene, asinsizplūdums ādā un zemādā		
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Sāpes ekstremitātē <sup>A</sup>	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī	Sekundārs kupejas ( <i>compartment</i> ) sindroms pēc asiņošanas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija <sup>B</sup> )	Nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs) <sup>A</sup>		Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>			
Drudzis <sup>A</sup> , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums), lokalizēta tūska <sup>A</sup>		
<b>Izmeklējumi</b>			

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs <sup>A</sup> , paaugstināta LDH koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta lipāzes koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta amilāzes koncentrācija <sup>A</sup> , paaugstināta GGT koncentrācija <sup>A</sup>	Paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās)	
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces <sup>A</sup>			

A: novērots VTE-P-pēc plašas ortopēdiskas apakšējo ekstremitāšu operācijas

B: ļoti bieži novērots DVT-Ā sievietēm vecumā < 55 gadi

\*) šīs blakusparādības novērotas citos klīniskajos pētījumos, nevis III fāzes pētījumos pacientiem, kuriem tika veikta plaša ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija, pacientiem, kuri saņēma DVT ārstēšanu un recidivējošas DVT un PE profilaksi vai pacientiem, kuri saņēma insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi

#### Noteiktu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ Xarelto lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9 apakšpunktu Rīcības taktika asiņošanas gadījumā). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4 apakšpunktu, asiņošanas risks). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Xarelto lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, kupejas sindroma un nieru mazspējas, attīstību hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

## 4.9 Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

Nav pieejams specifisks antidots, kas novērstu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību.

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

### Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2 apakšpunktu). Rīcības taktikai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrums aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulācijas atcelšanas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību..

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta aktivitāti. Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksamīnskābes, aminokaprnskābes) lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Tiešais Xa faktora inhibitors, ATĶ kods: B01AF01.

#### Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar orālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabana trombīnu (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-prothrombin time) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (Starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams. Pacienti pēc nozīmīgas ortopēdiskas operācijas PT 5/95 percentīlēs (Neoplastin) 2-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā) svārstījās no 13 līdz 25 sek. (pirms operācijas rādītājs bija 12-15 sek.).

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-activated partial thromboplastin time) un HepTest ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas

rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2 apakšpunktu).

### Klīniskā efektivitāte un drošība

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti VTE profilaksē, t.i., proksimālas un distālas dziļo vēnu trombozes (DVT- deep vein thrombosis) un plaušu embolijas (PE) profilaksē pacientiem, kuriem veikta nozīmīga ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija. Vairāk nekā 9500 pacienti (7050 pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas un 2531 pacienti pēc totālas ceļa locītavas aizvietošanas operācijas) piedalījās kontrolētos, randomizētos, dubultaklos III fāzes klīniskajos pētījumos, RECORD pētījuma programmā.

Rivaroksabana 10 mg lietošana reizi dienā (od), kas sāka ne agrāk kā 6 stundas pēc operācijas, tika salīdzināta ar enoksaparīna 40 mg lietošanu reizi dienā 12 stundas pēc operācijas.

Visos trīs III fāzes pētījumos (skatīt 3. tabulu) rivaroksabans ievērojami samazināja kopējo VTE (jebkura venogrāfiski konstatēta vai simptomātiska DVT, neletāla PE un nāve) biežumu un nozīmīgu VTE (proksimāla DVT, nefatāla PE un VTE-saistīta nāve) biežumu, kas ir pirms tam noteiktie primārās un sekundārās efektivitātes beigu punkti. Visos trīs pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DVT, nefatāla PE, VTE-saistīta nāve) biežums bija zemāks pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma enoksaparīnu.

Galvenais drošības mērķa kritērijs, nozīmīga asiņošana, bija salīdzināms rādītājs pacientiem, kuri saņēma 10 mg rivaroksabana, un tiem, kuri saņēma 40 mg enoksaparīna.

**3. tabula: Efektivitātes un drošības rezultāti pēc III fāzes klīniskajiem pētījumiem**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Pētījuma populācija	4 541 pacienti pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas			2 509 pacienti pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas			2 531 pacienti pēc totālas ceļa locītavas aizvietošanas operācijas		
Ārstēšanas devas un lietošanas ilgums pēc operācijas	Rivaroksabans 10 mg od 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg od 35 ± 4 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg od 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg od 12 ± 2 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg od 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg od 12 ± 2 dienas	p
Kopējais VTE skaits	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Nozīmīga VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Simptomātiska VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Nozīmīgas asiņošanas	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

III fāzes pētījumu kopējo rezultātu analīze apstiprina datus, kas iegūti individuālos pētījumos par kopējās VTE, nozīmīgas VTE un simptomātiskas VTE biežumu, lietojot 10 mg rivaroksabana reizi dienā un salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg reizi dienā.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Xarelto vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu ārstēšanai. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Xarelto visās pediātriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) ir 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Rivaroksabana 10 mg tabletes perorālā absorbēcija ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80% - 100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku

neietekmē rivaroksabana AUC vai  $C_{max}$ . Rivaroksabana 10 mg tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai arī tukšā dūšā. Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā. Pie Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30 % līdz 40 %, izņemot operācijas dienu, kā arī dienu pēc tās, kad ekspozīcijas variabilitāte ir augsta (70%).

### Sadalījums

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95 %, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Sadalījuma tilpums ir vidēji liels,  $V_{ss}$  ir apmēram 50 litri.

### Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

### Īpašas populācijas

#### Dzimums

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Nav nepieciešama devas piemērošana.

#### Dažāda ķermeņa svara kategorijas

Ķermeņa svara svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas piemērošana nav nepieciešama.

#### Etniskās atšķirības

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums par 1,2 reizēm), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un mēreni izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh B*) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 4.3 apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), mēreniem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabana lieto VTE profilaksei 10 mg vienu reizi dienā, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90% no paredzētā intervāla) 2 – 4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devas intervāla laikā) ir attiecīgi 101 (7 – 273) un 14 (4 – 51) µg/l.

#### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD beigu punktiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot  $E_{max}$  modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselīgiem subjektiem. Pacientiem bāzlinijas Xa faktoru un PT ietekmēja operācija, tādējādi izraisot koncentrācijas atšķirību - PT slīpnē starp pacientiem operācijas nākamajā dienā un plato fāzi.

#### Pediātriskā populācija

Drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efeki, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem iedarbības līmeņiem žurkām novēroja paaugstinātu IgG un IgA līmeni plazmā.

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Pre- un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

#### Apvalks:

Makrogols 3350  
Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PP/alumīnija folijas blisterivai PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 5, 10 vai 30 apvalkotām tabletēm, vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrlīdzdā kartona kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 apvalkotām tabletēm.

PP/alumīnija folijas perforēti blisteri ar vienu devu kontūrlīdzdā vairāku kastīšu iepakojumā ar 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022.



## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 30. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra 15 mg apvalkotā tablete satur 24,13 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Sarkanās, apaļās, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm, izliekuma rādiuss 9 mm) ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „15” un trīsstūri otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu  $\geq 75$  gadi, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (skatīt 4.4 apakšpunktā par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse*

Ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, kas ir arī ieteicamā maksimālā deva.

Xarelto terapija jāturpina ilgstoši, ar noteikumu, ka insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums pārsniedz asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, pacientam Xarelto jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei, kā norādīts turpmākajā tabulā.

	Dozēšanas shēma	Maksimālā dienas deva
1. - 21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
22. diena un turpmāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg

Terapijas ilgums jāizvēlas individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvuma un asiņošanas riska izvērtēšanas (skatīt apakšpunktu 4.4). Īslaicīgu terapiju (vismaz 3 mēneši) piemēro pārejošu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena ķirurģiska operācija, trauma, imobilizācija) un ilgstošāku terapiju piemēro pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DVT vai PE gadījumā.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Xarelto jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Xarelto lietošanu dienā. Šajā gadījumā var lietot divas 15 mg tabletes vienlaicīgi. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva 15 mg divas reizes dienā atbilstoši tās dienas ieteikumiem.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā zāles jālieto vienu reizi dienā (22. dienā un turpmāk), pacientam Xarelto jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

#### *K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri saņem insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, kad INR (*INR- International Normalized Ratio*) ir  $\leq 3,0$ .

Pacientiem, kuri saņem DVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir  $\leq 2,5$ .

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Xarelto, pēc Xarelto lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Xarelto antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### *Xarelto nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Xarelto terapiju ar KVA, pastāv neatbilstošas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta atbilstoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Xarelto var palielināt INR.

Ja pacientiem Xarelto terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir  $\geq 2,0$ . Terapijas nomainīšanas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto VKA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Xarelto, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Xarelto devas lietošanas. Tiklīdz Xarelto lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt apakšpunktus 4.5 un 5.2).

#### *Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, Xarelto lietošana jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms nākamās ieplānotās parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšanas vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

#### *Xarelto nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā Xarelto deva.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta, tādēļ Xarelto šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $< 15$  ml/min (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Pacientiem ar vidēji izteiktiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt apakšpunktu 5.2);
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā. Jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam

pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4, 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

Pacientiem ar viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

#### *Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### *Ķermeņa svars*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### *Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2)..

#### *Pediātriskā populācija*

Xarelto drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Xarelto nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, ja tie uzskatāmi par paaugstinātu masīvas asiņošanas risku. Tie var būt esoša vai nesena bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu, u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu eteksilātu, apiksabanu u.tml.) izņemot gadījumos, kad terapija tiek mainīta no vai uz rivaroksabanu (skatīt 4.2 apakšpunktā) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktu 5.2).

Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

##### Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Xarelto, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Xarelto lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana.

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pamatojoties uz FK modelēšanu līdztekus citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, klaritromicīna, telitromicīna) lietošana pacientiem ar nieru mazspēju paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā un tāpēc jālieto piesardzīgi.

##### Mijiedarbība ar citām zālēm

Xarelto lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonaviru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi un trombocītu agregācijas inhibitoriem. Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

##### Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- aktīva čūlas slimība kuņģa-zarnu traktā,
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

#### Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Xarelto drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka Xarelto 20 mg (15 mg pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem) nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Xarelto.

#### Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolēktomija

Xarelto nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolēktomija, jo Xarelto drošība un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

#### Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xarelto lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un, pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu.

Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

Xarelto lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### Gados vecāki pacienti

Palielinoties vecumam var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Informācija par palīgvielām

Xarelto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās  $C_{max}$  pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ Xarelto lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonozolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šo zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 1,5 reizēm un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,4 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4 apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko datu ierobežotas pieejamības dēļ jāizvairās no dronedarona lietošanas vienlaicīgi ar rivaroksabanu.

#### Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT).

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

#### NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta.

Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Varfarīns

Nomainot K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapiju ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapiju ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0), var novērot vairāk nekā summējošu protrombīna laika/INR (neoplastīns) vērtības pieaugumu (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtības līdz 12), bet ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu ir summējoša.

Ja vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus varfarīns neietekmē. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana  $C_{\text{trough}}$  laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

#### CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inducētājus, jāievēro piesardzība.

#### Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitori), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

#### Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt apakšpunktu 5.1).

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### Grūtniecība

Xarelto drošība un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Xarelto ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

### Zīdīšanas periods

Xarelto drošība un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xarelto ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3). Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

### Fertilitāte

Cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi ar rivaroksabanu, lai izvērtētu ietekmi uz fertilitāti. Pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm ietekme netika novērota (skatīt apakšpunktu 5.3).

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Xarelto ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā sinkope (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība tika izvērtēta vienpadsmit III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 32625 pacienti, kas lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).



**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva un ārstēšanas ilgums**

Indikācija	Pacientu skaits*	Maksimālā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3 997	10 mg	39 dienas
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	4 556	1. – 21. Diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg	21 mēnesis
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis
Kardiovaskulāras nāves un miokarda infarkta profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, papildus ASA vai ASA plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis

\*Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

Kopumā apmēram 67% pacientu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu, ārstēšanas laikā novēroja nevēlamas blakusparādības. Apmēram 22% pacientu nevēlamās blakusparādības pētnieki novērtēja kā saistītas ar ārstēšanu. No pacientiem, kuri lietoja 10 mg Xarelto un kuriem tika veikta gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija un hospitalizētiem medikamentozi ārstētiem pacientiem, asiņošanu novēroja attiecīgi apmēram 6,8% un 12,6% pacientu un anēmiju – attiecīgi apmēram 5,9% un 2,1% pacientu. No pacientiem, kuri lietoja vai nu 15 mg Xarelto divas reizes dienā un pēc tam 20 mg vienu reizi dienā DVT vai PE ārstēšanai, vai 20 mg vienu reizi dienā DVT un PE profilaksei, asiņošanu novēroja apmēram 27,8% pacientu un anēmiju – apmēram 2,2% pacientu. No pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, par jebkāda veida vai smaguma asiņošanu ziņoja 28 pacientiem uz 100 pacientu gadiem un anēmiju – 2,5 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Pacientiem kardiovaskulāras nāves un miokarda infarkta profilaksei pēc akūta koronāra sindroma (AKS) par jebkāda veida un smaguma asiņošanu ziņoja 22 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Par anēmiju ziņoja 1,4 pacientiem uz 100 pacientu gadiem.

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Xarelto terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir apkopots 2. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );

bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ );

reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ );

ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ );

nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

**2. tabula: visas ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos**

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus)	Trombocitēmija (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu) <sup>A</sup>		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis		
<b>Acu bojājumi</b>			
Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā)			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
	Tahikardija		
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipotensija, hematoma			
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Deguna asiņošana, asins atklepošana			
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi <sup>A</sup> , caureja, vemšana <sup>A</sup>	Sausums mutē		
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
	Aknu funkcijas traucējumi	Dzelte	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Nieze (iesk. retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā	Nātrene		
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Sāpes ekstremitātēs <sup>A</sup>	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī	Sekundārs kupejas ( <i>compartment</i> ) sindroms pēc asiņošanas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģiju <sup>B</sup> ), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) <sup>A</sup>			Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, izraisītās hipoperfūzijas dēļ
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Drudzis <sup>A</sup> , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu)	Lokalizēta tūska <sup>A</sup>	
<b>Izmeklējumi</b>			
Paaugstināts transamināžu līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts LDH līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts lipāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts amilāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts GGT līmenis <sup>A</sup>	Paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās)	
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces <sup>A</sup>		Vaskulāra pseidoanērisma <sup>C</sup>	

A: novērots venozās tromboembolijas (VTE) profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas intervences)

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ Xarelto lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var mainīties atkarībā no asiņošanas vietas, apjoma un asiņošanas un/vai anēmijas pakāpes (skatīt apakšpunktu 4.9 Rīcības taktika asiņošanas gadījumā).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt apakšpunktu 4.4, asiņošanas risks). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot Xarelto, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, kompresijas sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

## 4.9 Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju.

Specifisks antidots, kas novērstu rivaroksabana farmakodinamiskos efektus, nav pieejams.

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

### Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 līdz 13 stundas (skatīt apakšpunktu 5.2). Rīcības taktikai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piem., smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrums aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulācijas atcelšanas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību. .

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksamīnskābes, aminokaprnskābes) lietošanu cilvēkiem, kuras saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Tiešais Xa faktora inhibitors, ATĶ kods: B01AF01.

#### Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan

trombu attīstību. Rivaroksabana trombīnu (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-prothrombin time) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (Starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek.. Koncentrācijai krītoties (8 – 16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.. Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek.. Koncentrācijai krītoties (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek..

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-activated partial thromboplastin time) un HepTest ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

##### *Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju*

Xarelto klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

Pivotālā, dubultklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg Xarelto vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko tīrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Vidējais terapijas laiks bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9% pacientu ārstēšanā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Xarelto bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (risika attiecība (HR) 0,79; TI 95%, 0,66-0,96;  $p < 0,001$  līdzvērtīgumam). Drošības populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi notika 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,70% gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15% gadā) (risika attiecība 0,79; TI 95%, 0,65 – 0,95;  $p = 0,015$  pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz intention-to-treat (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12% gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24% gadā) (risika attiecība 0,88; TI 95%, 0,74 – 1,03;  $p < 0,001$  līdzvērtīgumam,  $p = 0,117$  pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analizē atspoguļoti 3. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55% no laika (vidējais 58%; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana efekts neatšķīrās centra TTR līmenī (Time in Target INR diapazons bija 2,0 – 3,0) vienāda lieluma kvartīlēs ( $p = 0,74$  mijiedarbībai). Augstākajā kvartīlē balstoties uz centru, risika attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,74 (PI 95%, 0,49 līdz 1,12).

Galvenā drošības iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 4. tabulu).

**3. tabula: efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

Pētījuma populācija	ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju		
Ārstēšanas deva	Xarelto 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība, pārbaude uz pārākumu
Insults un ne-CNS sistēmiska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Insults	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Ne-CNS sistēmiska embolija	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miokarda infarkts	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

#### 4. tabula: drošības rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju <sup>a</sup>		
Ārstēšanas deva	Xarelto 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība
Masīva un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Masīva asiņošana	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Nāve asiņošanas dēļ*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisku orgānu asiņošana*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniāla asiņošana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Hemoglobīna samazināšanās*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai pilnasiņu transfūzija*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Jebkādas etioloģijas mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) drošības populācija, saņem ārstēšanu

\* nomināli ticams

#### DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Xarelto klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti sākotnējās un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Trijos randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE* un *Einstein Extension*) tika iekļauti vairāk nekā 9 400 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apvienotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

*Einstein PE* pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ( $\geq 2,0$ ). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

*Einstein Extension* pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus venozās tromboembolijas terapiju atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg Xarelto vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

Visos III fāzes pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne-letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 5. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ( $p < 0,0001$  (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47-0,95, nominālā p vērtība  $p = 0,027$ ). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ( $p=0,932$ ). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95%: 0,35 - 1,35).

Primārā drošības iznākuma (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana), kā arī sekundārā drošības iznākuma (masīva asiņošana) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.



**5. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1%)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Masīva asiņošana	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0001$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (pārākums)

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ( $p = 0,0026$  (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) tika ziņots ar riska attiecību 0,849 ((95% TI: 0,633-1,139), nominālā  $p$  vērtība  $p = 0,275$ ). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ( $p=0,082$ ). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95%: 0,277 - 1,484).

Primārā drošības iznākuma (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412) nekā enoksaparīna/VKA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošības iznākuma (masīva asiņošana) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/VKA grupā (2,2% (52/2405) ar riska attiecību 0,493 (PI 95%: 0,308-0,789).

**6. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

Pētījuma populācija	4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 (<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Masīva asiņošana	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0026$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)

Tika veikta *Einstein DVT* un *PE* pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 7.tabulā).

**7. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopojuma analīze**

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Masīva asiņošana	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0001$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 1,75); riska attiecība: 0,886 (0,661 - 1,186)

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 0,771 ((95% TI: 0,614-0,967), nominālā  $p$  vērtība  $p = 0,0244$ ).

*Einstein Extension* pētījumā (skatīt 8. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošības iznākumu (masīva asiņošana) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošības iznākumu (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

**8. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes *Einstein Extension* pētījumā**

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Masīva asiņošana	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\*  $p < 0,0001$  (pārākums), riska attiecība: 0,185 (0,087 - 0,393)

#### Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt trombembolijas notikumu terapijas pētījumu rezultātus Xarelto vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus Xarelto visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās trombembolijas notikumu profilaksei. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt apakšpunktā 4.2.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) ir 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Rivaroksabana 10 mg tabletes perorālā absorbcija ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80% - 100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai  $C_{max}$ .

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas absorbcijas dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66%. Lietojot 20 mg Xarelto tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39% salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu absorbciju un augstu perorālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg Xarelto jālieto kopā ar pārtiku (skatīt apakšpunktu 4.2).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg Xarelto tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētiskas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas ātrumu.

Rivaroksabana farmakokinētiskas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV%) no 30% līdz 40%.

## Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels,  $V_{ss}$  ir apmēram 50 litri.

## Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšējās lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

## Īpašas populācijas

### *Dzimums*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Nav nepieciešama devas piemērošana.

### *Dažāda ķermeņa svara kategorijas*

Ķermeņa svara svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

### *Etniskās atšķirības*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums par 1,2 reizēm), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un mēreni izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh B*) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktu 4.3).

### *Nieru darbības traucējumiem*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), mēreniem

(kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Xarelto jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabana akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2 – 4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

#### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galauztādījumiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 - 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot  $E_{max}$  modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veseliem subjektiem.

#### Pediatriskā populācija

Drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efeki, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem iedarbības līmeņiem žurkām novēroja paaugstinātu IgG un IgA līmeni plazmā.

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Pre- un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

#### Apvalks:

Makrogols 3350  
Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PP/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 14, 28, 42 vai 98 apvalkotām tabletēm vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā kastītēs ar 10 x 1, 100 x 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā pa 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023.

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008.gada 30.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 21,76 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Sarkanbrūnas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm, izliekuma rādiuss 9 mm) ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „20” un trīsstūri otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu  $\geq 75$  gadi, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse*

Ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, kas ir arī ieteicamā maksimālā deva.

Xarelto terapija jāturpina ilgstoši, ar noteikumu, ka insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums pārsniedz asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, pacientam Xarelto jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei, kā norādīts turpmākajā tabulā.

	Dozēšanas shēma	Maksimālā dienas deva
1. - 21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
22. diena un turpmāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg



Terapijas ilgums jāizvēlas individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvuma un asiņošanas riska izvērtēšanas (skatīt apakšpunktu 4.4). Īslaicīgu terapiju (vismaz 3 mēneši) piemēro pārejošu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena ķirurģiska operācija, trauma, imobilizācija) un ilgstošāku terapiju piemēro pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DVT vai PE gadījumā.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Xarelto jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Xarelto lietošanu dienā. Šajā gadījumā var lietot divas 15 mg tabletes vienlaicīgi. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva 15 mg divas reizes dienā atbilstoši tās dienas ieteikumiem.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā zāles jālieto vienu reizi dienā (22. dienā un turpmāk), pacientam Xarelto jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

#### *K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri saņem insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, kad INR (*INR – International Normalized Ratio*) ir  $\leq 3,0$ .

Pacientiem, kuri saņem DVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir  $\leq 2,5$ .

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Xarelto, pēc Xarelto lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Xarelto antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### *Xarelto nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Xarelto terapiju ar KVA, pastāv neatbilstošas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta atbilstoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Xarelto var palielināt INR.

Ja pacientiem Xarelto terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir  $\geq 2,0$ . Terapijas nomainīšanas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto VKA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Xarelto, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Xarelto devas lietošanas. Tiklīdz Xarelto lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt apakšpunktus 4.5 un 5.2).

#### *Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xarelto*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, Xarelto lietošana jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms nākamās ieplānotās parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšanas vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

#### *Xarelto nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā Xarelto deva.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagi izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta, tādēļ Xarelto šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $< 15$  ml/min (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Pacientiem ar vidēji izteiktiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt apakšpunktu 5.2);
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā. Jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam

pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4, 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

Pacientiem ar viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.2).

#### *Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### *Ķermeņa svars*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2)..

#### *Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2)..

#### *Pediātriskā populācija*

Xarelto drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Xarelto nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, ja tie uzskatāmi par paaugstinātu masīvas asiņošanas risku. Tie var būt esoša vai nesena bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu, u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu eteksilātu, apiksabanu u.tml.) izņemot gadījumos, kad terapija tiek mainīta no vai uz rivaroksabanu (skatīt 4.2 apakšpunktā) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktu 5.2).

Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

##### Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Xarelto, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Xarelto lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana.

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi, ja tiek atzīti par piemērotiem, papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pamatojoties uz FK modelēšanu līdztekus citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, klaritromicīna, telitromicīna) lietošana pacientiem ar nieru mazspēju paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā un tāpēc jālieto piesardzīgi.

##### Mijiedarbība ar citām zālēm

Xarelto lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonaviru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi un trombocītu agregācijas inhibitoriem. Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

##### Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- aktīva čūlas slimība kuņģa-zarnu traktā,
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

#### Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Xarelto drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka Xarelto 20 mg (15 mg pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem) nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Xarelto.

#### Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolēktomija

Xarelto nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolēktomija, jo Xarelto drošība un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

#### Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xarelto lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un, pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu.

Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

Xarelto lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt apakšpunktu 5.2).

#### Gados vecāki pacienti

Palielinoties vecumam var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Informācija par palīgvielām

Xarelto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās  $C_{max}$  pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ Xarelto lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonozolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šo zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 1,5 reizēm un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,4 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4 apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā  $C_{max}$  pieaugumu par 1,3 reizēm. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko datu ierobežotas pieejamības dēļ jāizvairās no dronedarona lietošanas līdztekus rivaroksabanam.

#### Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT).

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

#### NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta.

Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Varfarīns

Nomainot K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapiju ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapiju ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0), var novērot vairāk nekā summējošu protrombīna laika/INR (neoplastīns) vērtības pieaugumu (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtības līdz 12), bet ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu ir summējoša.

Ja vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus varfarīns neietekmē. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana  $C_{\text{trough}}$  laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

#### CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inducētājus, jāievēro piesardzība.

#### Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitori), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

#### Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt apakšpunktu 5.1).

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### Grūtniecība

Xarelto drošība un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Xarelto ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

### Zīdīšanas periods

Xarelto drošība un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xarelto ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3). Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

### Fertilitāte

Cilvēkiem nav veikti specifiski pētījumi ar rivaroksabanu, lai izvērtētu ietekmi uz fertilitāti. Pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm ietekme netika novērota (skatīt apakšpunktu 5.3).

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Xarelto ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā sinkope (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība tika izvērtēta vienpadsmit III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 32625 pacienti, kas lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva un ārstēšanas ilgums**

Indikācija	Pacientu skaits*	Maksimālā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3 997	10 mg	39 dienas
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	4 556	1. – 21. Diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg	21 mēnesis
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis
Kardiovaskulāras nāves un miokarda infarkta profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, papildus ASA vai ASA plus klopidoģrela vai tiklodipīna terapijai	31 mēnesis

\*Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

Kopumā apmēram 67% pacientu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu, ārstēšanas laikā novēroja nevēlamas blakusparādības. Apmēram 22% pacientu nevēlamās blakusparādības pētnieki novērtēja kā saistītas ar ārstēšanu. No pacientiem, kuri lietoja 10 mg Xarelto un kuriem tika veikta gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija un hospitalizētiem medikamentozi ārstētiem pacientiem, asiņošanu novēroja attiecīgi apmēram 6,8% un 12,6% pacientu un anēmiju – attiecīgi apmēram 5,9% un 2,1% pacientu. No pacientiem, kuri lietoja vai nu 15 mg Xarelto divas reizes dienā un pēc tam 20 mg vienu reizi dienā DVT vai PE ārstēšanai, vai 20 mg vienu reizi dienā DVT un PE profilaksei, asiņošanu novēroja apmēram 27,8% pacientu un anēmiju – apmēram 2,2% pacientu. No pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, par jebkāda veida vai smaguma asiņošanu ziņoja 28 pacientiem uz 100 pacientu gadiem un anēmiju – 2,5 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Pacientiem kardiovaskulāras nāves un miokarda infarkta profilaksei pēc akūta koronāra sindroma (AKS) par jebkāda veida un smaguma asiņošanu ziņoja 22 pacientiem uz 100 pacientu gadiem. Par anēmiju ziņoja 1,4 pacientiem uz 100 pacientu gadiem.

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Xarelto terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir apkopots 2. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );

bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ );

reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ );

ļoti reti ( $1/10\ 000$ );

nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

**2. tabula: visas ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos**

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus)	Trombocitēmija (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu) <sup>A</sup>		
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts		
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis		
<b>Acu bojājumi</b>			
Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā)			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
	Tahikardija		
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipotensija, hematoma			
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Deguna asiņošana, asins atklepošana			
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi <sup>A</sup> , caureja, vemšana <sup>A</sup>	Sausums mutē		
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
	Aknu funkcijas traucējumi	Dzelte	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Nieze (iesk. retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā	Nātrene		
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			



Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Sāpes ekstremitātēs <sup>A</sup>	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī	Sekundārs kupejas ( <i>compartment</i> ) sindroms pēc asiņošanas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģiju <sup>B</sup> ), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) <sup>A</sup>			Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Drudzis <sup>A</sup> , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu)	Lokalizēta tūska <sup>A</sup>	
<b>Izmeklējumi</b>			
Paaugstināts transamināžu līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts LDH līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts lipāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts amilāzes līmenis <sup>A</sup> , paaugstināts GGT līmenis <sup>A</sup>	Paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās)	
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces <sup>A</sup>		Vaskulāra pseidoaneirisma <sup>C</sup>	

A: novērots venozās trombozes (VTE) profilakses gadījumos pieaugušajiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas un recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas intervences)

#### Noteiktu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ Xarelto lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt apakšpunktu 4.9 Rīcības taktika asiņošanas gadījumā).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi, ja tiek atzīti par piemērotiem, papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt apakšpunktu 4.4, asiņošanas risks). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot Xarelto, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, kupejas sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

## 4.9 Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

Specifisks antidots, kas novērstu rivaroksabana farmakodinamiskos efektus, nav pieejams.

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

### Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 līdz 13 stundas (skatīt apakšpunktu 5.2). Rīcības taktikai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piem., smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrums aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju. Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulācijas atcelšanas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību..

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksamīnskābes, aminokaprnskābes) lietošanu cilvēkiem, kuras saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

## 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Tiešais Xa faktora inhibitors, ATĶ kods: B01AF01.

#### Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan

trombu attīstību. Rivaroksabana trombīnu (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-prothrombin time) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (Starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 percentīlēs (Neoplastin) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek.. Koncentrācijai krītoties (8 – 16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.. Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā) lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek.. Koncentrācijai krītoties (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas), 5/95 percentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek..

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-activated partial thromboplastin time) un HepTest ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

##### *Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju*

Xarelto klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

Pivotālā, dubultklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg Xarelto vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko tīrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Vidējais terapijas laiks bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9% pacientu ārstēšanā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Xarelto bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (risks attiecība (HR) 0,79; TI 95%, 0,66-0,96;  $p < 0,001$  līdzvērtīgumam). Drošības populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi notika 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,70% gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15% gadā) (risks attiecība 0,79; TI 95%, 0,65 – 0,95;  $p = 0,015$  pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz intention-to-treat (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12% gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24% gadā) (risks attiecība 0,88; TI 95%, 0,74 – 1,03;  $p < 0,001$  līdzvērtīgumam,  $p = 0,117$  pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analizē atspoguļoti 3. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55% no laika (vidējais 58%; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana efekts neatšķīrās centra TTR līmenī (Time in Target INR diapazons bija 2,0 – 3,0) vienāda lieluma kvartīlēs ( $p = 0,74$  mijiedarbībai). Augstākajā kvartīlē balstoties uz centru, risks attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,74 (PI 95%, 0,49 līdz 1,12).

Galvenā drošības iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 4. tabulu).

**3. tabula: efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

Pētījuma populācija	ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju		
Ārstēšanas deva	Xarelto 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)  Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība, pārbaude uz pārākumu
Insults un ne-CNS sistēmiska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Insults	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Ne-CNS sistēmiska embolija	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miokarda infarkts	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

#### 4. tabula: drošības rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju <sup>a</sup>		
Ārstēšanas deva	Xarelto 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība
	Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	
Masīva un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Masīva asiņošana	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Nāve asiņošanas dēļ*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisku orgānu asiņošana*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniāla asiņošana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Hemoglobīna samazināšanās*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai pilnasiņu transfūzija*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Jebkādas etioloģijas mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) drošības populācija, saņem ārstēšanu

\* nomināli ticams

#### DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Xarelto klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti sākotnējās un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Trijos randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE* un *Einstein Extension*) tika iekļauti vairāk nekā 9 400 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apkopotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 un 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

*Einstein PE* pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumās salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ( $\geq 2,0$ ). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

*Einstein Extension* pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija priekš un papildus 6 vai 12 mēnešiem pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 venozās trombembolijas terapijas mēnešus atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg Xarelto vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

Visos III fāzes pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne-letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 5. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ( $p < 0,0001$  (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47-0,95, nominālā  $p$  vērtība  $p = 0,027$ ). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ( $p=0,932$ ). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95%: 0,35-1,35).

Primārā drošības iznākuma (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana), kā arī sekundārā drošības iznākuma (masīva asiņošana) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

**5. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1%)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Masīva asiņošana	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0001$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (pārākums)

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ( $p = 0,0026$  (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) tika ziņots ar riska attiecību 0,849 ((95% TI: 0,633-1,139), nominālā  $p$  vērtība  $p = 0,275$ ). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ( $p=0,082$ ). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95%: 0,277 - 1,484).

Primārā drošības iznākuma (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412)) nekā enoksaparīna/VKA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošības iznākuma (masīva asiņošana) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/VKA grupā (2,2% (52/2405)) ar riska attiecību 0,493 (PI 95%: 0,308-0,789).

**6. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

Pētījuma populācija	4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 (<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Masīva asiņošana	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0026$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)

Tika veikta *Einstein DVT* un *PE* pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 7.tabulā).

**7. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopotā analīze**

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/VKA <sup>b</sup> 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Masīva asiņošana	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

\*  $p < 0,0001$  (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 1,75); riska attiecība: 0,886 (0,661 - 1,186)

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 0,771 ((95% TI: 0,614-0,967), nominālā  $p$  vērtība  $p = 0,0244$ ).



*Einstein Extension* pētījumā (skatīt 8. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošības iznākumu (masīva asiņošana) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošības iznākumu (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

**8. tabula: efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes *Einstein Extension* pētījumā**

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto <sup>a</sup> 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Masīva asiņošana	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\*  $p < 0,0001$  (pārākums), riska attiecība: 0,185 (0,087 - 0,393)

#### Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt trombembolijas notikumu terapijas pētījumu rezultātus Xarelto vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus Xarelto visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās venozas trombembolijas notikumu profilaksei. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt apakšpunktā 4.2.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) ir 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas. Rivaroksabana 10 mg tabletes perorālā absorbēcija ir gandrīz pilnīga un orālā biopieejamība ir augsta (80% - 100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai  $C_{max}$ .

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas absorbēcijas dēļ tika konstatēta orālā biopieejamība 66%.

Lietojot 20 mg Xarelto tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39% salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu absorbēciju un augstu orālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg Xarelto jālieto kopā ar pārtiku (skatīt apakšpunktu 4.2).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg Xarelto tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētiskas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbēcija ar samazinātu biopieejamību un absorbēcijas ātrumu.

Rivaroksabana farmakokinētiskas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV%) no 30% līdz 40%.

## Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkļiedes tilpums ir vidēji liels,  $V_{ss}$  ir apmēram 50 litri.

## Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšējās lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

## Īpašas populācijas

### *Dzimums*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Nav nepieciešama devas piemērošana.

### *Dažāda ķermeņa svara kategorijas*

Ķermeņa svara svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

### *Etniskās atšķirības*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums par 1,2 reizēm), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un mēreni izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh B*) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Xarelto ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktu 4.3).

### *Nieru darbības traucējumi*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), mēreniem

(kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabana akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2 – 4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

#### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD beigu punktiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 - 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot  $E_{max}$  modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veseliem subjektiem.

#### Pediatriskā populācija

Drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efekti, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem iedarbības līmeņiem žurkām novēroja paaugstinātu IgG un IgA līmeni plazmā.

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Pre- un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

Apvalks:

Makrogols 3350

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PP/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm, vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā kastītēs ar 10 x 1, 100 x 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā ar 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlin

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/017-021

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008.gada 30.septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itālija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PSUR).

Turklāt papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR iesniegšanas datums sakrīt ar RPP atjauninājumu, tos var iesniegt vienlaicīgi.

### **Papildus riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas nodrošināt izglītojošos materiālus visiem ārstiem, kas ordinēs/lietos Xarelto. Izglītojošo materiālu mērķis ir paaugstināt informētību par potenciālu asiņošanas risku Xarelto terapijas laikā un nodrošināt vadlīnijas rīcības taktikai.

Ārsta izglītojošo materiālu komplektam jāsaturo:

- Zāļu apraksts
- Izrakstīšanas vadlīnijas
- Pacienta brīdinājuma kartīte [tekstu skatīt Pielikumā III]

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo Izrakstīšanas vadlīniju saturs un forma kopā ar komunikācijas plānu ar katras dalībvalsts atbildīgajām institūcijām pirms izglītojošo materiālu izplatīšanas tās teritorijā.

Izrakstīšanas vadlīnijām jāsaturo sekojoši svarīgi drošības norādījumi:

- Informācija par populācijām, kam ir paaugstināts asiņošanas risks
- Ieteikumi par devas samazināšanu riska populācijām
- Rīcības plāns pārdozēšanas gadījumā
- Vadlīnijas par terapijas maiņu uz un no rivaroksabana
- Nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg tabletes kopā ar uzturu
- Rīcība pārdozēšanas gadījumā
- Koagulācijas testu lietošana un to interpretācija
- Brīdinājums, ka visiem pacientiem jāizskaidro sekojošais:
  - Asiņošanas pazīmes un simptomi un kad nepieciešams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu.
  - Ārstēšanas plāna ievērošanas svarīgums.
  - Nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg tabletes kopā ar uzturu
  - Nepieciešamība pacientam vienmēr ņemt līdzī Pacienta brīdinājuma kartīti, kura ievietota zāļu iepakojumā.
  - Nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus, ka pacients lieto Xarelto, ja viņam nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās vai invazīva procedūra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka Pacienta brīdinājuma kartīte, kuras teksts ir iekļauts IV Pielikumā, ir pievienota katram iepakojumam,

- **Pēcreģistrācijas saistības**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam norādītajā laika posmā jāveic sekojošais:

<b>Apraksts</b>	<b>Termiņš</b>
Prospektīvs kohortas pētījums, kurā iekļauti 11 000 pacientu un kura mērķis ir analizēt rivaroksabana efektivitāti akūta koronāra sindroma sekundārā profilaksē, īpaši attiecībā uz asiņošanas gadījumu biežumu, smagumu, rīcību un iznākumu.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Protokols izskatīšanai jāiesniedz līdz 2013.gada jūnijam</li><li>• Starpposma analīzes ziņojums jāiesniedz katru gadu līdz kohortas pētījuma pabeigšanai</li><li>• Starpposma analīzes ziņojums 5000 pacientiem jāievēro vismaz 3 mēnešus līdz 2015.gada 4.kvartālam.</li><li>• Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz 2018.gada 4.kvartālam.</li></ul>



### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE 2,5 MG**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 2,5 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
196 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/025	14	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/026	28	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/027	56	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/028	60	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/029	98	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/030	168	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/031	196	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/032	10 x1	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/033	100 x 1	apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 2,5 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ (10 x 1 TABLETE) 2,5 MG**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 2,5 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR 10 TABLETĒM 2,5 MG**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 2,5 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR 14 TABLETĒM 2,5 MG**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 2,5 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pt.  
S.  
Sv.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 10 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

5 apvalkotās tabletes  
10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/001 5 apvalkotās tabletes	(PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/002 10 apvalkotās tabletes	(PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/003 30 apvalkotās tabletes	(PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/004 100 x 1 apvalkotās tabletes	(PVH/PVDH//alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/005 5 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/006 10 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/007 30 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/008 100 x 1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/009 10 x 1 apvalkotās tabletes	(PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/010 10 x 1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 10 mg

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 10 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/002 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) ( vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 10 mg

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 10 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 1 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, netiek pārdota atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/022 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) ( vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 10 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 10 mg tabletes  
Rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kastīte 15 mg iepakojumam**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/011	14 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/012	28 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/013	42 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/014	98 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/015	10 x1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/016	100 x 1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 15 mg



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/023 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) (vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 15 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 1 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, netiek pārdota atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/472/023 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) (vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 15 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ (10 x 1 TABLETE) 15 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 15 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR 14 TABLETĒM 15 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 15 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pt.  
S.  
Sv.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE 20 MG IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/017	14 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/018	28 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/019	98 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/020	10 x 1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)
EU/1/08/472/021	100 x 1 apvalkotās tabletes	(PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 20 mg



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 100 (10 kastītes ar 10 x 1) apvalkotās tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/024 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) ( vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 20 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes  
rivaroxabanum

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 10 apvalkotās tabletes  
Vairāku astiņu iepakojuma sastāvdaļa, netiek pārdota atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/08/472/024 100 apvalkotās tabletes (10 x 10 x 1) (vairāku kastīšu iepakojums) (PP/alumīnija folijas blisteri)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xarelto 20 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ (10 x 1 TABLETE) 20 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 20 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS AR 14 TABLETĒM 20 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xarelto 20 mg tabletes  
rivaroxabanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pt.  
S.  
Sv.

## PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

### Pacienta brīdinājuma kartīte

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg**

**Xarelto 15 mg**

**Xarelto 20 mg**

- Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdz.
- Uzrādiet šo kartīti vienmēr, apmeklējot ārstu vai zobārstu

### Es lietoju antikoagulantu Xarelto (rivaroksabans).

Vārds, uzvārds:

Adrese:

Dzimšanas datums:

Asins grupa:

Svars:

Citas zāles/slimības:

### Ārkārtas situācijā lūdzu paziņot:

Ārsta vārds:

Ārsta tālrunis:

Ārsta zīmogs:

### Lūdzu ziņot arī:

Vārds, uzvārds:

Tālrunis:

Radniecības pakāpe:

### Informācija veselības aprūpes speciālistam

- INR nav piemērots Xarelto antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai un tāpēc to nevar izmantot šim mērķim.

### Kas būtu jāzina par Xarelto?

Xarelto šķīdina asinis, un tas novērš bīstamu asins recekļu (trombu) veidošanos.

Xarelto jālieto tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts. Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību pret asins recekļu veidošanos, **nekad neizlaidiet devu.**

Jūs nedrīkstat pārtraukt Xarelto lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu, jo var palielināties asins recekļu veidošanās risks.

Konsultējieties ar savu ārstu pirms jebkādu citu zāļu lietošanas

Informējiet savu veselības aprūpes speciālistu par Xarelto lietošanu pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras

### Kad jālūdz padoms veselības aprūpes speciālistam?

Lietojot asins šķīdinātāju, piemēram, Xarelto, svarīgi ir zināt iespējamās blakusparādības. Asiņošana ir visbiežākā blakusparādība. Nesāciet Xarelto lietošanu, ja Jums ir jebkādas neparastas asiņošanas risks, vispirms nepārrunājot to ar savu ārstu.

Nekavējoties pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ja novērojat kādu no sekojošām asiņošanas pazīmēm vai simptomiem:

sāpes

pietūkums vai diskomforts

galvassāpes, reibonis vai vājums

neparastu zilumu veidošanās, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asiņošana no grieztām brūcēm, kas ilgi nepāriet

- \_ menstruācijas vai asiņošana no maksts, kas ir smagāka nekā parasti
- \_ sārts vai brūns urīns, sarkani vai melni izkārnījumi
- \_ asins atklepošana, asins vai kafijas biežumiem līdzīgas masas atvemšana

**Kā jālieto Xarelto?**

- \_ Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību, Xarelto
  - 2,5 mg tabletes jālieto kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā
  - 15 mg tablete jālieto kopā ar ēdienu
  - 20 mg tablete jālieto kopā ar ēdienu



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**Xarelto 2,5 mg apvalkotās tabletes**  
rivaroksabanum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanas
3. Kā lietot Xarelto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xarelto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam tās lieto**

Jums nozīmēs Xarelto, jo Jums ir bijusi:

- sirdslēkme;
- nestabilā stenokardija (stenokardija vai sāpes krūtīs, kuras labi nepadodas terapijai).

Xarelto pieaugušajiem samazina atkārtotas sirdslēkmes risku un risku nomirt no sirds vai asinsvadu slimības.

Xarelto satur aktīvo vielu rivaroksabanu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

Jūs nelietosiet tikai Xarelto. Ārsts Jums nozīmēs arī :

- acetilsalicilskābi (sauktu arī par aspirīnu) vai arī
- acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanas**

**Nelietojiet Xarelto šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja kādā no iepriekšējiem orgāniem Jums ir slimība, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija),
- ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,
- ja Jūs lietojat šīs zāles sirdslēkmes vai nestabilās stenokardijas ārstēšanai un Jums iepriekš galvas smadzenēs ir bijis trombs (insults),
- ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,
- ja Jūs esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Xarelto un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.**

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Xarelto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Īpaša piesardzība, lietojot Xarelto, nepieciešama šādos gadījumos**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, turpmāk minēto situāciju gadījumā:
  - smaga nieru slimība, jo nieru funkcija var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,
  - ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī sadaļu „Citas zāles un Xarelto”),
  - asiņošanas traucējumi,
  - ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
  - aktīva čūla kuņģī vai zarnās,
  - tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),
  - plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (bronhektāzes), vai iepriekš bijusi plaušu asiņošana,
  - Jūs esat vecāks par 75 gadiem,
  - Jūs sverat 60 kg vai mazāk.

**Pastāstiet ārstam** pirms Xarelto lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

### **Ja Jums nepieciešama operācija:**

- ir ļoti svarīgi lietot Xarelto pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

### **Bērni un pusaudži**

Xarelto **nav ieteicams lietošanai pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem**. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Xarelto**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

### **Ja Jūs lietojat:**

- dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,
- dažus antivīrusu medikamentus HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavirs),
- citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols),
- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),
- dronedaronu, zāles, ko lieto sirds darbības traucējumu ārstēšanai.

**Pastāstiet par to ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo citas zāles var pastiprināt Xarelto iedarbību. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

### **Ja Jūs lietojat:**

- kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu),
- asinszāli (*Hypericum perforatum*), dabas zāļu produktu, ko lieto pie depresijas,
- rifampicīnu, antibiotika.

**Pastāstiet par to ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo šīs zāles var samazināt Xarelto efektivitāti. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Xarelto un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Nelietojiet Xarelto, ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jūs varētu palikt stāvoklī, izmantojiet efektīvu kontracepciju Xarelto lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Xarelto var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni vai ģīboni (skatīt 4. sadaļu „Iespējamās blakusparādības”). Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas. Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Xarelto satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Xarelto**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena 2,5mg tablete divas reizes dienā. Lietojiet Xarelto katru dienu vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu – vakarā). Šīs zāles var lietot ar pārtiku vai tukšā dūšā.

Jūs nelietosiet tikai Xarelto. Ārsts Jums nozīmēs arī:

- acetilsalicilskābi (sauktu arī par aspirīnu) vai arī
- acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu.

Ārsts pastāstīs, cik daudz šīs zāles jālieto (parasti lieto vai nu 75 līdz 100 mg acetilsalicilskābes dienā, vai arī 75 līdz 100 mg acetilsalicilskābes dienā plus 75 mg klopidogrela dienā vai standarta tiklopidīna dienas devu).

### **Kad lietot Xarelto**

Ārstēšanu ar Xarelto jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc sirdslēkmes vai nestabilās stenokardijas stabilizācijas – ātrākais 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā, un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu terapija.

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi terapija ir jāturpina.

### **Ja esat lietojis Xarelto vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Xarelto tablešu. Pārāk daudz Xarelto tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

### **Ja esat aizmirsis lietot Xarelto**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Ja izlaista deva, lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

### **Ja pārtraucat lietot Xarelto**

Lietojiet Xarelto regulāri un tik ilgi, cik ilgi ārsts ir nozīmējis.

Nepārtrauciet Xarelto lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu. Ja pārtrauksiet lietot šīs zāles, var palielināties atkārtotas sirdslēkmes risks vai tromba veidošanās risks sirds vainagartērijā ievietotajā stentā, vai arī risks nomirt no sirds vai asinsvadu slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Xarelto var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (antitrombotiski līdzekļi), Xarelto var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

##### **Iespējamās blakusparādības, kuras var būt asiņošanas pazīme:**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

- ilga vai pārmērīga asiņošana,
- izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija, kas var būt asiņošanas pazīmes.

Jūsu ārsts varētu izlemēt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

##### **Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts**

**Bieži** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 cilvēkiem):

- kuņģa vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un smaga menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,
- acs asiņošana (tai skaitā acu baltumu asiņošana),
- asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),
- asins atklepošana,
- ādas vai zemādas audu asiņošana,
- asiņošana pēc operācijas,
- asiņu vai šķidrumu izdalījumi no operācijas brūces,
- ekstremitāšu pietūkums,
- sāpes ekstremitātēs,
- drudzis,
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi, caureja,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),
- vispārējs spēka un enerģijas zudums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis, ģībšana,
- izsitumi, ādas nieze,
- nieru funkcijas traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),
- asins analīzēs var vērot dažu aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanos.

**Retāk** (var skart līdz 1 cilvēku no 100 cilvēkiem):

- asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā,
- asiņošana locītavā, kas izraisa sāpes un pietūkumu,
- ģībšana,
- slikta pašsajūta,
- sausums mutē,
- paātrināta sirdsdarbība,
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,
- nātrene,
- aknu funkcijas traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),
- asins analīzēs var vērot paaugstinātu bilirubīna līmeni, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos vai trombocītu skaita pieaugumu.

**Reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 1 000 cilvēkiem):

- asiņošana muskuļos,
- lokāla tūska,
- ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte),
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī, kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs kājas artērijā (pseidoaneirisma).

**Nav zināms** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- kāju un roku muskuļu nospiešana pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (saspiešanas sindroms pēc asiņošanas),
- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## **5. Kā uzglabāt Xarelto**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz katra blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Xarelto satur**

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.  
Tabletes apvalks: makrogols 3350, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### **Xarelto ārējais izskats un iepakojums**

Xarelto 2,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliktas un ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „2,5” un trīsstūri otrā pusē.

Tās pieejamas blisteros kartona kastītēs ar 14, 28, 56, 60, 98, 168 vai 196 apvalkotām tabletēm vai blisteros ar vienu devu kontūrligzdā kartona kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

### **Ražotājs**

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.



**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**Xarelto 10 mg apvalkotās tabletes**  
rivaroksaban

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanas
3. Kā lietot Xarelto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xarelto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam tās lieto**

Xarelto satur aktīvo vielu rivaroksabanu un to lieto pieaugušajiem, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa protezēšanas operācijas. Jūsu ārsts ir izrakstījis Jums šīs zāles, jo pēc operācijas ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks.

Xarelto pieder zāļu grupai, ko sauc par *antitrombotiskiem līdzekļiem*. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanas**

**Nelietojiet Xarelto šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja Jums ir stāvoklis vai kāda no iekšējo orgānu slimībām, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram: kuņģa čūla, trauma vai asiņošana galvas smadzenēs, nesien pārciesta operācija smadzenēs vai acīs),
- ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,
- ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,
- ja Jūs esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Xarelto un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.**

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Xarelto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Xarelto, nepieciešama šādos gadījumos**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, turpmāk minēto situāciju gadījumā:
  - vidēji smaga vai smaga nieru slimība,

- ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī sadaļu „Citas zāles un Xarelto”),

- asiņošanas traucējumi,
- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
- aktīva čūla kuņģī vai zarnās,
- tīklenes asinsvadu problēmas (*retinopātija*),
- plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (*bronhektāzes*), vai iepriekš bijusi plaušu asiņošana.

**Pastāstiet ārstam** pirms Xarelto lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

- Xarelto nav ieteicams pēc gūžas lūzuma operācijas.
- Ja Jūsu operācija ietver katetra ievietošanu vai injekciju muguras smadzenēs (piemēram, epidurālo vai spinālo anestēziju vai atsāpināšanu):
  - ir ļoti svarīgi lietot Xarelto pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts,
  - nekavējoties paziņojiet savam ārstam, ja Jums ir nejutīgums vai vājums kājās vai arī problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas, jo tādā gadījumā nepieciešama steidzama ārstēšana.

### **Bērni un pusaudži**

Xarelto **nav ieteicams lietošanai pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem**. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Xarelto**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

### **Ja Jūs lietojat:**

- dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,
- dažus antivīrusu medikamentus HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
- citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols),
- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),
- dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai.

**Pastāstiet par to ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo citas zāles var pastiprināt Xarelto iedarbību. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar Xarelto un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

### **Ja Jūs lietojat:**

- kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu),
- asinszāli (*Hypericum perforatum*), dabas zāļu produktu, ko lieto pie depresijas,
- rifampicīnu, antibiotikas.

**Pastāstiet par to ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo šīs zāles var samazināt Xarelto efektivitāti. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Xarelto un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, nelietojiet Xarelto. Ja ir iespēja, ka Jūs varētu palikt stāvoklī, izmantojiet efektīvu kontracepciju Xarelto lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Xarelto var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni vai ģīboni (skatīt 4. sadaļu „Iespējamās blakusparādības”). Šīs blakusparādības ir bieži sastopamas. Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Xarelto satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Xarelto**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena tablete (10 mg) reizi dienā.

Norijiet tableti, ieteicams uzderot ūdeni.

Xarelto var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

### **Kad lietot Xarelto**

Lietojiet pirmo tableti 6 - 10 stundas pēc operācijas.

Pēc tam lietojiet pa vienai tabletei katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ja Jums bijusi nozīmīga gūžas locītavas operācija, Jums visticamāk vajadzēs lietot tabletes 5 nedēļas.

Ja Jums bijusi nozīmīga ceļa locītavas operācija, Jums visticamāk vajadzēs lietot tabletes 2 nedēļas.

### **Ja esat lietojis Xarelto vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Xarelto tablešu. Pārāk daudz Xarelto tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

### **Ja esat aizmirsis lietot Xarelto**

Ja izlaista deva, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nākamo tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot tabletes reizi dienā kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Xarelto**

Nepārtrauciet Xarelto lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Xarelto aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (*antitrombotiski līdzekļi*), Xarelto var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

### **Iespējamās blakusparādības, kuras var būt asiņošanas pazīme:**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam,** ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

- ilga vai pārmērīga asiņošana,
- izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija, kas var būt asiņošanas pazīmes.

Jūsu ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

## Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts

**Bieži** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 cilvēkiem):

- kuņģa vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un smaga menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,
- acs asiņošana (tai skaitā acu baltumu asiņošana),
- asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),
- asiņošana pēc operācijas,
- asiņu vai šķidrumu izdalījumi no operācijas brūces,
- ekstremitāšu pietūkums,
- sāpes ekstremitātēs,
- drudzis,
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi, caureja,
- paaugstināta sirdsdarbība,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceloties),
- vispārējs spēka un enerģijas zudums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis, ģībšana,
- izsitumi, ādas nieze,
- asins analīzēs var vērot dažu aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanos.

**Retāk** (var skart līdz 1 cilvēku no 100 cilvēkiem):

- asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā,
- asiņošana locītavā, kas izraisa sāpes un pietūkumu,
- asins atklepošana,
- ādas vai zemādas asiņošana,
- slikta pašsajūta,
- sausums mutē,
- lokalizēta tūska,
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,
- nātrene,
- nieru vai aknu funkcijas traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),
- asins analīzēs var vērot paaugstinātu bilirubīna līmeni, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos vai trombocītu skaita pieaugumu.

**Reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 1 000 cilvēkiem):

- asiņošana muskuļos,
- ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (*dzelte*).

**Nav zināms** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- asins uzkrāšanās (*hematoma*), kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs sašaurinātu koronāro artēriju ārstēšanai (*pseudoaneirisma*),
- kāju un roku muskuļu nospiešana pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (*saspiešanas sindroms pēc asiņošanas*),
- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## 5. Kā uzglabāt Xarelto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz katra blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Xarelto satur**

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 10 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.  
Tabletes apvalks: makrogols 3350, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### **Xarelto ārējais izskats un iepakojums**

Apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas un ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „10” un trīsstūri otrā pusē. Tās pieejamas blisteros kartona kastītēs ar 5, 10 vai 30 apvalkotām tabletēm vai blisteros ar vienu devu kontūrlīdzdā kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 10 kastītes, katra kastīte satur 10 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

### **Ražotājs**

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

### Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

rivaroxabanum

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanas
3. Kā lietot Xarelto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xarelto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Xarelto un kādam nolūkam to lieto**

Xarelto satur aktīvo vielu rivaroksabanu un to lieto pieaugušajiem, lai:

- aizkavētu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos organisma asinsvados, ja Jums ir neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par nevalvulāru atriālu fibrilāciju;
- ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Xarelto pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Xarelto lietošanu**

##### **Nelietojiet Xarelto šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja kādā no iepriekšējiem orgāniem Jums ir slimība, kas paaugstina smagas asiņošanas risku,
- ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,
- ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,
- ja Jūs esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Xarelto un izstāstiet ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Xarelto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Īpaša piesardzība, lietojot Xarelto, nepieciešama šādos gadījumos**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kas var būt tādos gadījumos, kā, piemēram:
  - smaga nieru slimība,
  - ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu),
  - asins recešanas traucējumi,
  - ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
  - aktīva čūla kuņģī vai zarnās,
  - tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),
  - plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (bronhektāzes), vai kādreiz ir bijusi plaušu asiņošana,
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze,
- ja ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.

**Izstāstiet ārstam** pirms Xarelto lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

### **Ja Jums nepieciešama operācija:**

- ir ļoti svarīgi lietot Xarelto pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

### **Bērni un pusaudži**

Xarelto **nav ieteicams lietošanai personām vecumā līdz 18 gadiem**. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un xarelto**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

#### **- Ja Jūs lietojat:**

- dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,
- dažus antivīrusu medikamentus HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavirs),
- citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns vai acenokoumarols),
- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe), dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucēju ārstēšanai.

**Izstāstiet par to savam ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo var pastiprināties Xarelto iedarbība. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

#### **- Ja Jūs lietojat:**

- kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu),
- asinszāli (*Hypericum perforatum*), dabas zāļu produktu, ko lieto pie depresijas,
- rifampicīnu, antibiotikas.

**Pastāstiet par to savam ārstam** pirms Xarelto lietošanas, jo var samazināties Xarelto efektivitāte. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Xarelto un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Nelietojiet Xarelto, ja Jūs esat stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jūs varētu palikt stāvoklī, izmantojiet efektīvu kontracepciju Xarelto lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies Xarelto lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Xarelto var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni (biežums: bieži) vai ģīboni (biežums: retāk) (skatīt apakšpunktu 4 „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.



### **Xarelto satur laktozi.**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Xarelto**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Cik daudz lietot**

- Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos organisma asinsvados Ieteicamā deva ir viena 20 mg tablete reizi dienā.  
Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, devu var samazināt līdz vienai 15 mg tabletei reizi dienā.
- Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos Ieteicamā deva ir viena 15 mg tablete divas reizes dienā pirmās 3 nedēļas. Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena 20 mg tablete reizi dienā.  
Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izlemt samazināt terapijas devu pēc 3 nedēļām uz vienu 15 mg tableti vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir augstāks par asins recekļa veidošanās risku.

Norijiet tableti(es), ieteicams uzdzerot ūdeni.

Xarelto lietojiet ēdienreizes laikā.

#### **Kad lietot Xarelto**

Lieto jiet tableti(es) katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tableti(es) katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

#### **Ja esat lietojis Xarelto vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Xarelto tablešu. Pārāk daudz Xarelto tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Xarelto**

- Ja Jūs lietojat vienu 20 mg tableti vai vienu 15 mg tableti reizi dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Vienā dienā nelieto jiet vairāk nekā vienu tableti, lai aizstātu aizmirsto devu. Nākamo tableti lieto jiet nākamajā dienā un turpiniet lietot vienu tableti reizi dienā kā parasti.
- Ja Jūs lietojat vienu 15 mg tableti divas reizes dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelieto jiet vairāk nekā divas 15 mg tabletes vienā dienā. Ja esat aizmirsis ieņemt devu, Jūs varat ieņemt divas 15 mg tabletes vienlaicīgi, lai dienā lietotā kopējā deva būtu divas tabletes (30 mg). Nākamajā dienā Jums jāturpina lietot viena 15 mg tablete divas reizes dienā.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Xarelto**

Nepārtrauciet Xarelto lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Xarelto ārstē un aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (antitrombotiski līdzekļi), Xarelto var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

Iespējamās blakusparādības, kas var liecināt par asiņošanu:

**Nekavējoties izstāstiet ārstam**, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

- ilga vai pārmērīga asiņošana,
- izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija, kas var būt asiņošanas pazīmes,

nekavējoties par tām izstāstiet savam ārstam. Jūsu ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

### **Iespējamo blakusparādību apkopojums:**

#### **Biežas blakusparādības**

(var skart līdz 1 cilvēku no 10 cilvēkiem)

- kuņģa, zarnu asiņošana, asiņošana no dzimumorgāniem un urīnizvades sistēmas (tai skaitā asins piejaukums urīnam un masīva menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,
- asiņošana acī (tai skaitā asiņošana acu baltumos),
- asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),
- asins atklepošana,
- ādas vai zemādas asiņošana,
- asiņošana pēc operācijas,
- asins vai šķidrums izdalīšanās no ķirurģiskas brūces,
- ekstremitāšu pietūkums,
- sāpes ekstremitātēs,
- drudzis,
- sarkano asins ķermenīšu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi, caureja,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceloties),
- vispārējs spēka un enerģijas zudums (vājums, nespēks), galvassāpes, reibonis, ģībšana,
- izsitumi, nieze,
- nieru darbības traucējumi (var redzēt ārsta nozīmētajās analīzēs),
- asins analīzēs var vērot paaugstinātu dažu aknu enzīmu līmeni.

#### **Retākas blakusparādības**

(var skart līdz 1 cilvēku no 100 cilvēkiem)

- asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausa iekšienē,
- asiņošana locītavās, kas rada sāpes un pietūkumu,
- ģībbonis,
- slikta pašsajūta,
- sausa mute,
- paātrināta sirds darbība,
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,
- nātrene,
- aknu darbības traucējumi (var redzēt ārsta nozīmētoanalīžu rezultātos),
- asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmenis vai trombocītu skaits.

#### **Retas blakusparādības**

(var skart līdz 1 cilvēku no 1000 cilvēkiem)

- muskuļu asiņošana,
- lokalizēta tūska,
- ādas un acu baltumu dzelte,
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī kā komplikācija sirds manipulācijai, kad kājas ārtērijā tiek ievadīts katetrs (pseidoaneirisma).

**Nav zināms** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- palielināts spiediens kāju un roku muskuļos pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi ( saspiešanas sindroms pēc asiņošanas),
- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas

## **5. Kā uzglabāt Xarelto**

Uzglabāt šī zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz katra blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Xarelto satur**

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 15 mg vai 20 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols : mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.  
Tabletes apvalks: makrogols 3350, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### **Xarelto ārējais izskats un iepakojums**

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, apaļas, abpusēji izliktas un ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „15” un trīsstūri otrā pusē.

Tās pieejamas blisteros kartona kastītēs ar 14, 28, 42 vai 98 apvalkotām tabletēm vai vienas devas blisteros kartona kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 10 kastītes, katra kastīte satur 10 x 1 apvalkotās tabletes.

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes ir sarkanbrūnas, apaļas, abpusēji izliktas un ar BAYER krustenisku iespaidumu vienā pusē un „20” un trīsstūri otrā pusē.

Tās pieejamas blisteros kartona kastītēs ar 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm vai vienas devas blisteros kartona kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 10 kastītes, katra kastīte satur 10 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Vācija

## **Ražotājs**

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>