

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Runaplux 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 46,050 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,081 mg saulrieta dzeltenā FCF alumīnija lakas (E 110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Persiku krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "10" vienā pusē un 6 mm diametru.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšana.

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

VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

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

Terapijas ilgums ir atkarīgs no pacienta individuālā venozās trombembolijas riska, ko nosaka ortopēdiskās operācijas veids.

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

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

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.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t.i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izprovocētu DVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DVT vai PE, vai ar recidivējošu DVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Runaplast 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Runaplast 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

Terapijas ilgums un deva jāpiemēro individuāli, rūpīgi izvērtējot ārstēšanas ieguvumu pret asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Laika periods	Dozēšanas režīms	Kopējā dienas deva
Recidivējošas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.-21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
	22. diena un vēlāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg
Recidivējošas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Lai atbalstītu devas pāreju no 15 mg uz 20 mg pēc 21. lietošanas dienas, DVT/PE ārstēšanai ir pieejams Runaplast terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Runaplast jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Runaplast 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, pacientam Runaplast 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) nomaiņšana ar rivaroksabanu

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

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar rivaroksabanu, pēc rivaroksabana lietošanas starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) vērtības būs kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots rivaroksabana antikoagulācijas iedarbības noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rivaroksaban nomaiņšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot rivaroksabana terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekosa antikoagulācija. Jāņem vērā, ka rivaroksabans var veicināt INR palielināšanos.

Pacienti, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jālieto KVA standarta sākumdeva, un pēc tam jālieto INR analīzēm atbilstoša KVA deva. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabanu, gan KVA, INR nenosaka agrāk par 24 stundām pēc iepriekšējās rivaroksabana devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Kad rivaroksabana 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 rivaroksabanu

Pacienti, kuri saņem kādu parenterālu antikoagulantu, jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un jāsāk rivaroksabana terapija 0 līdz 2 stundas pirms nākamās ieplānotās parenterālo zāļu (piemēram, mazas molekulas heparīna) ievadīšanas vai brīdī, kad tiek pārtraukta ilgstoši ievadīto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas.

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pirmo parenterālā antikoagulanta devu jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā rivaroksabana deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Ierobežoti klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta, tādēļ rivaroksabans šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

- Profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija, kuriem ir viegli izteikti nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai mēreni izteikti nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei, pacientiem, kuriem ir viegli izteikti nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Pacienti ar vidēji izteiktiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtējais 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. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Rivaroksabans kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas atbilst *Child Pugh B* un *C* pakāpei (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc rivaroksabans nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kas nespēj norīt veselas tabletes, rivaroksabana tableti var sasmalcināt un iejaukt ūdenī vai ābolu biezenī tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi.

Sasmalcināto rivaroksabana tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Bojājums vai stāvoklis, kas tiek atzīts par būtisku nozīmīgas asiņošanas risku. Tas var ietvert esošas vai nesen bijušas kuņģa-zarnu trakta čūlas, ļaundabīgus jaunveidojumus ar lielu asiņošanas risku, nesen iegūtu smadzeņu vai muguras traumu vai nesen veiktu galvas smadzeņu, muguras vai acu operāciju, nesenu intrakraniālu asiņošanu, apstiprinātas barības vada varikozās vēnas vai aizdomas par tām, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismu vai lielas intraspinalas vai intracerebrālas vaskulāras anomālijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar jebkādiem citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionēto heparīnu, mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, apiksabānu utt.), izņemot īpašos apstākļos, kad tiek nomainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai nefrakcionētais heparīns tiek lietots devās, kas nepieciešamas, lai saglabātu venozā vai arteriālā katetra caurejamību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas atbilst *Child Pugh* B un C pakāpei (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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 Runaplast, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroksabana lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo, tai skaitā patoloģisku vaginālo vai pastiprinātu menstruālo asiņošanu) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi tiek atzīts, ka papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas sākšanas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas 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 jāmeklē asiņošanas vieta.

Lai gan rivaroksabana terapijas laikā nav regulāri jākontrolē iedarbība, ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora analīzi noteikts rivaroksabana līmenis var būt noderīgs gadījumos, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var sniegt informāciju klīniskā lēmuma pieņemšanai, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamas operācijas gadījumā (skatīt 5.1 un 5.2. apakšpunktu).

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), tādēļ asiņošanas risks var būt paaugstināts.

Rivaroksabans jālieto piesardzīgi pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min. Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Rivaroksabans jālieto piesardzīgi 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

Rivaroksabans lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). 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 paaugstināt 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 un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlas veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, var apvērt atbilstošu profilaktisku terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

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

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- cita kuņģa-zarnu trakta slimība bez aktīvas čūlošanās, kuras komplikācija var būt asiņošana (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastrezofageālā atviļņa slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks.

Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Pacientiem ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabana lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (TAVR) operācija. Runaplast drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka Runaplast nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Runaplast.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), ieskaitot

rivaroksabānu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta- 2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Gūžas kaula lūzuma operācija

Nav veikti intervences klīniskie pētījumi, lai noteiktu rivaroksabana drošumu un efektivitāti pacientiem, kam veikta gūžas kaula lūzuma operācija.

Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija

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

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pastāv risks, ka pacientiem, kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija un kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku notikumu profilaksei, izveidosies epidurāla vai spināla hematoma, kas var izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Šādu notikumu risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto epidurālos ilgkatetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģisku funkciju traucējumu pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamā ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombu profilaksei.

Lai samazinātu potenciālo asiņošanas risku, ko rada rivaroksabana lietošana vienlaikus ar neiroaksiālu (epidurālu/spinālu) anestēziju vai spinālo punkciju, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskais profils. Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt, kad rivaroksabana antikoagulācijas iedarbība tiek vērtēta kā vāja (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālo katetru nedrīkst izņemt agrāk par 18 stundām pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes. Nākamā rivaroksabana deva jālieto ne agrāk par 6 stundām pēc katetra izņemšanas. Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Ieteikumi par devām pirms invazīvām procedūrām un ķirurģiskas iejaukšanās, izņemot plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanu

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiskā iejaukšanās, 10 mg rivaroksabana lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams, un ņemot vērā ārsta klīnisko vērtējumu. Ja procedūru nav iespējams atlikt, iejaukšanās steidzamība jāvērtē attiecībā pret palielinātu asiņošanas risku.

Rivaroksabana lietošana jāatsāk pēc iespējas agrāk pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskās iejaukšanās, ja to pieļauj klīniskā situācija un ja saskaņā ar ārstējošā ārsta atzinumu ir nodrošināta adekvāta hemostāze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Lielāks vecums var palielināt asiņošanas risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā saistībā ar rivaroksabana lietošanu ziņots par smagām ādas reakcijām, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Acīmredzot šo reakciju risks pacientiem ir visaugstākais terapijas sākumā: lielākā daļa reakciju sākās terapijas pirmajās nedēļās. Rivaroksabana lietošana ir jāpārtrauc tiklīdz parādās smagi izsitumi uz ādas (piemēram, tie izplatās, ir intensīvi un/vai veidojas pūšļi) vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes, kas izpaužas ar gļotādas bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

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

Runaplast satur saulrieta dzelteno FCF alumīnija laku (E 110). Šī palīgviela var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiCYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem – vai nu CYP3A4, vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielina mazāk.

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 1,5 reizes un C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējo AUC un C_{max} vērtību pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību, eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā) cilvēkiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} vērtības pieaugumu 1,6 reizes. Cilvēkiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīns izraisīja vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un vidējās C_{max} vērtības pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna iedarbība veicina nieru darbības traucējumu rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,4 reizes un vidējās C_{max} vērtības pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (viena 40 mg deva) un rivaroksabana (viena 10 mg deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība pret Xa faktoru, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiku.

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 asinštecē laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbildes reakcija var būt vairāk izteikta.

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

Klopidogrels (300 mg sākumdeva un vēlāk 75 mg balstdeva) neradīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asinštecē laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeni. 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).

SSRI/SNRI

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pastāv iespēja, ka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto SSAI vai SNRI- par kuriem ir ziņota ietekme uz trombocītiem, ir palielināts asiņošanas risks. Lietojot vienlaicīgi rivaroksabana klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots lielāks smagu vai klīniski nozīmīgu smagu asiņošanas gadījumu skaits.

Varfarīns

K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapijas nomaiņšana ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapijas nomaiņšana ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0) protrombīna laiku/INR (Neoplastin) palielināja vairāk, nekā atsevišķi lietotu zāļu kopējā iedarbība (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtību līdz 12), turpretī ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēnā trombīna potenciālu bija aditīva.

Ja terapijas nomaiņšanas laikā nepieciešams 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 nomaiņšanas laikā nepieciešams noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana *C_{zemākā}* 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, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)) arī var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tādēļ no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inducētāju lietošanas ir jāizvairās, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots, lai konstatētu trombozes simptomus.

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 inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4. Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriski izmeklējumi

Kā jau sagaidāms, rivaroksabana iedarbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Rivaroksababa drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, tam piemītošo 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

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rivaroksabans maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par nevēlamām blakusparādībām, piemēram, ģīboni (retāk sastopams) un reiboni (bieži sastopams) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošums tikai izvērtēts trīspadsmit pivotālos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās populācijas pacientu skaits, maksimālā dienas deva un terapijas ilgums

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais terapijas ilgums
Venozas trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas vai ceļa locītavas plānveida endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
Venozas trombembolijas profilakse pacientiem ar medicīniskiem traucējumiem	3997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6 790	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg	21 mēnesis
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	329	Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg	12 mēneši

		rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai	
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu	7750	20 mg	41 mēnesis
Artēriju trombozes profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	Attiecīgi 5 mg vai 10 mg, lietoti vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā arASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3,256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kas saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

**Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kas saņēma rivaroksabana, bija asiņošana (2. tabula, skatīt 4.4. apakšpunktu un "Atsevišķu blakusparādību apraksts" tālāk tekstā). Visbiežāk ziņots par asiņošanu no deguna (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu (3,8%).

2. tabula: asiņošanas un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabana III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti

Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	28 gadījumi 100 pacientu gados	2,5 gadījumi 100 pacientu gados
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi 100 pacientu gados	1,4 gadījumi 100 pacientu gados

Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** [#]

* Visiem rivaroksabana pētījumiem apkopoti, ziņoti un izskatīti dati par visiem asiņošanas gadījumiem.

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju biežums pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pacientiem apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums definēts:

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)

ļoti reti ($< 1/10\,000$)

nav zināmi: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula: Visas ar terapiju saistītās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušajiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratoriski rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā palielināts trombocītu skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāla un intrakraniāla asiņošana, ģībonis			
Acu bojājumi				
Asiņošana acī (tai skaitā konjunktīvas asiņošana)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				

Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asins atklepošana			Eozinofilā pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā rektāla asiņošana), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, asiņošana ādā un zemādā	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermālā nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asiņošana muskuļos		Kupejas sindroms asiņošanas rezultātā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālā traktā, tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B ,				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja asiņošanas, kas var izraisīt

nieru darbības traucējumi, (arī paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs)				hipoperfūziju, dēļ, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un traucējumi ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (arī nespēks un astēnija)	Slikta pašsajūta (arī nogurums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A ,			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un brūču asiņošana), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Asinsvadu pseidoaneirisma ^C		

A: novērota vēnu trombembolijas (VTE) profilaksē pieaugšiem pacientiem pēc plānotas gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas.

B: ļoti bieži novērota ārstējot DVT, PE un veicot recidīvu profilaksi sievietēm, kuras ir vecākas par 55 gadiem.

C: novērots retāk, veicot artēriju trombozes profilaksi pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas angioplastijas).

* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamās zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ rivaroksabana lietošana var būt saistīta ar palielinātu 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 "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos asiņošanu no gļotādām (deguna asiņošana, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmiju biežāk novēroja ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām

pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nekontrolētu smagu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu, "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Lietojot rivaroksabana devās, kas ir lielākas par terapeitiskām – 50 mg vai vairāk, ierobežotās uzsūkšanās dēļ paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās ekspozīcijas pieaugumu plazmā.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabana, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas lietošana jāatliek vai terapija jāpārtrauc atkarībā no situācijas. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai 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 preparātu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadītajas anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību vai specifiska prokoagulācijas 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 rivaroksabana. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa papildu devu ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Smagas asiņošanas gadījumā atkarībā no vietējās pieejamības ir jālemj par konsultāciju ar asinsreces speciālistu.

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulācijas iedarbību. Pieredze ar traneksamīnskābes lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabana, ir ierobežota, bet pieredzes ar aminokapronekābi un aprotīnu nav. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes līdzekļa desmopresīna izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabana. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem, nav sagaidāms, ka rivaroksabans būs izvadāms no organisma ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie Xa faktora inhibitori, ATĶ kods: B01AF01

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešs Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, kavējot gan trombīna, gan trombu veidošanos. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktīvetais II faktors) un tā 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 analīzei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kam tika veikta liela ortopēdiska operācija 5/95 procentīlās PT (Neoplastin) 2-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālās efekta laikā) bija no 13 līdz 25 s (sākotnējās vērtības pirms operācijas: no 12 s līdz 15 s). Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamiskās atgriezeniskumu veselīgiem pieaugušajiem (n=22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors).

Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazinājumu, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt ar 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPPT) un HepTest rādītāji arī pagarinās, atkarībā no devas; tomēr tos nav ieteicams izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību.

Rivaroksabana terapijas 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 drošums

VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

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

10 mg rivaroksabana lietošana reizi dienā (1xd), kas sāka ne agrāk kā 6 stundas pēc operācijas, tika salīdzināta ar 40 mg enoksaparīna lietošanu reizi dienā, kas sāka 12 stundas pēc operācijas.

Visos trīs III fāzes pētījumos (skatīt 4. tabulu) rivaroksabans būtiski samazināja kopējo VTE (jebkura venogrāfiski konstatēta vai simptomātiska DVT, neletāla PE un ar VTE saistīta nāve) biežumu un nozīmīgu VTE (proksimāla DVT, neletāla PE un ar VTE saistīta nāve) biežumu, iepriekš noteiktos efektivitātes primāros un sekundāros galauztādījumus. Turklāt visos trijos pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DVT, neletāla PE, ar VTE saistīta nāve) biežums bija mazāks pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma enoksaparīnu.

Galvenais drošuma galauztādījums, smaga asiņošana, pacientiem, kuri saņēma 10 mg rivaroksabana, bija salīdzināms ar tiem, kuri saņēma 40 mg enoksaparīna.

4. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti pēc III fāzes klīniskajiem pētījumiem

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Pētījuma populācija	4541 pacients pēc pilnīgas gūžas locītavas endoprotezēšanas operācijas			2509 pacienti pēc pilnīgas gūžas locītavas endoprotezēšanas operācijas			2531 pacienti pēc pilnīgas ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas		
Terapijas deva un ilgums pēc operācijas	Rivaroksabans 10 mg 1xd 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg 1xd 35 ± 4 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg 1xd 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg 1xd 12 ± 2 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg 1xd 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg 1xd 12 ± 2 dienas	p
Visi VTE gadījumi	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%)	
Smaga asiņošana	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 visu VTE gadījumu, smagas VTE un simptomātiskas VTE biežumu, lietojot 10 mg rivaroksabana reizi dienā un salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg reizi dienā.

Papildus III RECORD programmai tika veikts pēcreģistrācijas, ar intervenci nesaistīts, atklāts kohortu pētījums (XAMOS), kurā tika iekļauti 17 413 pacienti, kam veica nozīmīgu ortopēdisku gūžas vai ceļa operāciju, lai salīdzinātu rivaroksabana ar citu farmakoloģisku trombu profilaksi (standarta aprūpe) reālās dzīves apstākļos. Simptomātiska VTE attīstījās 57 (0,6%) pacientiem rivaroksabana grupā (n=8778) un 88 (1%) pacientu standarta aprūpes grupā (n=8635; RA 0,63; 95% TI 0,43-0,91); drošuma populācija). Smaga asiņošana attīstījās 35 (0,4%) un 29 (0,3%) pacientu rivaroksabana un standarta aprūpes grupās (RA 1,10; 95% TI 0,67-1,80). Līdz ar to rezultāti atbilst centrālo randomizēto pētījumu rezultātiem.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējās un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē. Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 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 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 atzinuma.

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 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 rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

Einstein DVT, *PE* un *Extension* 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 Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā un 10 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne-letālas PE 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 masīvas asiņošanas notikumi) 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 drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas notikumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

5. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 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 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	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 masīvas asiņošanas notikumi) 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 drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparīna/VKA terapijas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) 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 drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE*

Pētījuma populācija	4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 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 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	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 drošuma 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 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 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	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 masīvas asiņošanas notikumi) apkopotajā analizē 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 drošuma iznākumu (masīvas asiņošanas notikumi) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (masīvas vai klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas notikumi) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

8. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes *Einstein Extension* pētījumā

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroxaban ^a 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 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	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)

Einstein Choice pētījumā (skatīt 9. tabulu) 20 mg un 10 mg rivaroksabana bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu. Galvenais drošuma iznākums (masīvas asiņošanas notikumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Rivaroxaban 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

9. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*

Pētījuma populācija	3 396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroxaban 20 mg vienu reizi dienā N=1 107	Rivaroxaban 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASA 100 mg vienu reizi dienā N=1 131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptomātiska recidivējoša VTE vai masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pārākums) 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā vs ASA 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (pārākums) 10 mg rivaroksabana vienu reizi dienā vs ASA 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,26 (0,14–0,47)

⁺ 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominālā)

⁺⁺ 10 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominālā)

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5 142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana

un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40-1,50), 0,91 (95 % TI 0,54-1,54) un 0,51 (95 % TI 0,24-1,07).

Šie novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas neintervences pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientiem no četrām valstīm, kuriem anamnēzē nav bijis vēzis, rivaroksabans tika lietots DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei.

Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kas izraisīja hospitalizāciju, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā notika hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 – 0,74) uroģenitālai asiņošanai un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabānu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analizēs — gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabāna grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabāna (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiski insulti un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur rivaroksabānu, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu pediatrijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Rivaroksabans uzsūcas strauji, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tablešu perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80-100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēšanas. 2,5 mg un 10 mg devu lietošana kopā ar pārtiku neietekmē ne rivaroksabana AUC, ne C_{max} . Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot tukšā dūšā vai ar pārtiku. Rivaroksabana farmakokinētika ir gandrīz lineāra, lietojot aptuveni 15 mg reizi dienā. Lielākā devā rivaroksabana uzsūkšanos ierobežo šķīdība, kā arī, palielinoties devai, samazinās biopieejamība un uzsūkšanās ātrums. Tas vairāk izteikts tukšā dūšā, nekā pēc ēšanas. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena, un dažādiem cilvēkiem tā atšķiras no 30% līdz 40% (VK%), izņemot operācijas dienu un nākamo dienu, kad ekspozīcijas variabilitāte ir liela (70%).

Rivaroksabana uzsūkšanās atkarīga no tā šķīšanas vietas gremošanas traktā. Rivaroksabana granulātam šķīstot tievās zarnas proksimālajā daļā, novēroja AUC samazināšanos par 29%, bet C_{max} par 56%, salīdzinot ar tableti.

Ekspozīcija vēl vairāk samazinās, ja rivaroksabans šķīst tievās zarnas distālajā daļā vai arī augšupejošā zarnā. Tādēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var samazināt uzsūkšanos un attiecīgi rivaroksabana ekspozīciju.

Zāļu biopieejamība (AUC un C_{max}) bija salīdzināma, neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai sasmalcinātu tableti iejaucā ābolu biezenī, vai arī suspendēja ūdenī, lai ievadītu pa kuņģa zondi, kam sekoja šķidr ēdiens.

Ņemot vērā paredzamo, no devas atkarīgo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, šī pētījuma biopieejamības dati visticamāk ir attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fecēm. Atlikusī 1/3 devas izdalās tiešā nieru ekskrecijā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvā renālā sekrēcijā.

Rivaroksabans metabolizējas ar CYP3A4, CYP2J2 palīdzību un no CYP neatkarīgi. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir transportētājproteīnu P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

Neizmainīts rivaroksabans ir būtiskākais savienojums cilvēka plazmā, un tam nav nozīmīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var klasificēt kā vielu ar vāju klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas elimināciju nosaka uzsūkšanās ātrums. Rivaroksabana terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem, bet terminālais eliminācijas pusperiods gados vecākiem cilvēkiem ir no 11 līdz 13 stundām.

Īpašas populācijasDzimums

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

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā, nekā jaunākiem pacientiem. Vidējās AUC vērtības bija apmēram 1,5 reizes lielākas, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Devu pielāgošana nav nepieciešama.

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

Ļoti mazai vai lietai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija tikai neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrācijām plazmā (mazāk nekā 25%). Devu pielāgošana nav nepieciešama.

Etniskās atšķirības

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (atbilst *Child Pugh A* pakāpei) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabana AUC pieaugums vidēji 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh B* pakāpe) rivaroksabana vidējā AUC vērtība pieauga ievērojami, proti, 2,3 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā rivaroksabana AUC pieauga 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi, kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Datu 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 līdzīgi pagarinājās 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tādēļ FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

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

Nieru darbības traucējumi

Novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru darbības vājināšanos, ko noteica, izmantojot kreatinīna klīrensa mērījumus. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) nieru darbības traucējumiem rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši 1,4; 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija palielinājās atbilstoši 1,5; 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pagarinās 1,3; 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Tā kā rivaroksabans izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans ir izvadāms dialīzes ceļā.

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabanu lietoja akūtas VTE ārstēšanai 10 mg 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 devu intervāla laikā) bija attiecīgi 101 (7–273) un 14 (4–51) µg/l.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem FD galauztādījumiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) vērtēta, lietojot ļoti dažādas devas (5–30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti vislabāk redzama, izmantojot E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineāras intercepcijas modelis. Līkne būtiski atšķīrās atkarībā no izmantotajiem PT reaģentiem. Izmantojot Neoplastin PT, sākotnējais PT bija aptuveni 13 s un līkne bija no 3 līdz 4 s/(100 µg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē saskaņoja ar datiem, kas iegūti no veselām personām. Pacientiem Xa faktora un PT sākotnējo līmeni ietekmēja ķirurģiskā manipulācija, kuras rezultāts bija atšķirīga koncentrācijas un PT līkne no dienas pēc operācijas līdz līdzsvara stāvoklim.

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem primārās VTE profilakses indikācijai, nav pierādīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz bērniem un pusaudžiem neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja toksisku ietekmi uz embriju un augli (bojāeju pēc implantācijas, aizkavētu/paātrinātu osifikāciju, multiplus gaišus aknu plankumus), bieži sastopamu malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Pre- un postnatālajā pētījumā ar žurkām tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

laktozes monohidrāts,
nātrijs laurilsulfāts,
hipromeloze,
kroskarmelozes nātrijs sāls,
magnija stearāts,
mikrokristāliskā celuloze
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.

Tabletes apvalks:

hipromeloze,
titāna dioksīds (E 171),
makrogols,
talks,
saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E 110),
sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija folijas blisteris

Iepakojumu lielumi: 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 apvalkotās tabletes.

OPA/alumīnija/PVH/ alumīnija folijas perforēts dozējumu vienību blisteris.

Iepakojumu lielumi: 5x1, 10x1, 14x1 apvalkotās tabletes.

Caurspīdīgs vai necaurredzams PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteris

Iepakojumu lielumi: 5, 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 apvalkotās tabletes.

Caurspīdīgs vai necaurredzams PVH/PVDH/alumīnija folijas perforēts dozējumu vienību blisteris.

Iepakojumu lielumi: 5x1, 7x1, 10x1, 14x1 apvalkotās tabletes.

ABPE tablešu trauciņš ar bērniem grūti atveramu PP uzskrūvējamu vāciņu un desikantu (silikagels)

Iepakojumu lielumi: 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliedzinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var

izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Pēc 10 mg tablešu lietošanas enterālā barošana nav nepieciešama.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000, Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

17-0220

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 16. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 5. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024