

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Runaplux 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 56,999 mg laktozes (monohidrāta formā) un 0,720 mg saulrieta dzeltenā FCF alumīnija lakas (E 110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Oranžas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu „20” vienā pusē un 7 mm diametru.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu ≥ 75 gadiem, cukura diabētu, insultu vai tranzitorisku išēmisku lēkmi (TIL) anamnēzē.

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

Pediatriskā populācija

Venozās trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabana vienreiz dienā, kas ir arī ieteicamā maksimālā deva.

Rivaroksabana terapija pacientiem jāturpina ilgstoši, ar nosacījumu, ka insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums ir lielāks par asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista, pacientam nekavējoties jālieto rivaroksabanu un tad nākamajā dienā jāturpina to lietot reizi dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot vienas dienas ietvaros, lai aizvietotu aizmirsto devu.

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā deva akūtas DVT vai PE sākotnējai ārstēšanai 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, bet pēc tam 20 mg reizi dienā turpmākai ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei.

Pacienti ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t.i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacienti 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. Pacienti, 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 deva ir izlaista terapijas fāzē, kad tiek lietoti 15 mg divas reizes dienā (1.-21. dienā), pacientam nekavējoties jālieto rivaroksabans, lai nodrošinātu 30 mg rivaroksabana dienā. Šajā gadījumā divas tabletes drīkst lietot vienlaicīgi. Nākamajā dienā pacientam ir jāturpina kā parasti lietot 15 mg divas reizes dienā, kā ieteikts.

Ja deva ir izlaista terapijas fāzē, kad zāles tiek lietotas reizi dienā, pacientam nekavējoties jālieto rivaroksabans, un nākamajā dienā jāturpina lietošana reizi dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot vienas dienas ietvaros, lai kompensētu izlaisto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar rivaroksabanu bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devu bērniem un pusaudžiem tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

- Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg: ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa masa 50 kg un vairāk: ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Norādījumus pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt zāļu aprakstā, kas paredzēts rivaroksabana granulām iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Nepieciešams regulāri pārbaudīt bērna ķermeņa masu un pārskatīt devu. Tas ir svarīgi terapeitiskās devas nodrošināšanai. Deva jāpielāgo, pamatojoties tikai uz ķermeņa masas izmaiņām.

Ārstēšana bērniem un pusaudžiem jāturpina vismaz 3 mēnešus. Ja tas ir klīniski nepieciešams, ārstēšanas ilgumu var pagarināt līdz 12 mēnešiem. Dati, kas apliecinātu devas samazināšanas lietderību bērniem pēc 6 mēnešus ilgas terapijas, nav pieejami. Ārstēšanas turpināšanas ieguvums/risks pēc 3 mēnešiem jāizvērtē individuāli, ņemot vērā trombozes recidīva risku pret iespējamo asiņošanas risku.

Ja deva tiek izlaista, aizmirstā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, bet vienīgi tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, nepieciešams izlaist aizmirsto devu un nākamā deva jālieto nākamajā dienā kā parasti. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar rivaroksabanu

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse: KVA terapija ir jāpārtrauc, un rivaroksabana terapija ir jāsāk, kad starptautiskais standartizētais koeficients (INR) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE ārstēšanai un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatrikās populācijas pacientiem: KVA terapija ir jāpārtrauc, un rivaroksabana terapija ir jāsāk, kad INR ir $\leq 2,5$.

Nomainot KVA terapiju ar rivaroksabanu, pēc rivaroksabana lietošanas pacientam INR vērtības būs kļūdaini palielinātas. INR nav piemērots rivaroksabana antikoagulācijas iedarbības noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rivaroksabana nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot rivaroksabana terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iedarbības iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka rivaroksabans var veicināt INR palielināšanos. Pacientiem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, vienlaicīgi jālieto KVA, 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).

Pediatrikās populācijas pacienti

Bērniem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, nepieciešams turpināt lietot rivaroksabanu vēl 48 stundas pēc pirmās KVA devas lietošanas. Pēc 2 vienlaicīgas lietošanas dienām un pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas pacientam jānosaka INR vērtība. Ieteicams turpināt vienlaicīgu rivaroksabana un KVA lietošanu, līdz INR ir $\geq 2,0$. Tiklīdz rivaroksabana lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt iepriekš tekstā un 4.5. apakšpunktu).

Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar rivaroksabanu

Pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lieto 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) lietošana.

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet rivaroksabanu un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā rivaroksabana deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi pieaugušajiem

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 rivaroksabans šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) ir spēkā šādi ieteikumi par devām:

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu ieteicamā deva ir 15 mg reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pacienti pirmās 3 nedēļas ir jāārstē ar 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam ir lielāks par recidivējošas DVT vai PE risku. Ieteikums lietot 15 mg ir balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīta šajos klīniskajos apstākļos (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

- Bērni un pusaudži ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums 50 - ≤ 80 ml/min/1,73 m²): devas piemērošana nav nepieciešama, pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem un ierobežotiem datiem par pediatriskās populācijas pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bērni un pusaudži ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²): rivaroksabana lietošana nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroksabans ir 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). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pieaugušajiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskās populācijas pacientiem deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Dzimums

Devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kam tiek veikta kardioversija

Rivaroksabana lietošanu var sākt vai turpināt, ja pacientam var būt nepieciešama kardioversija.

Lai kardioversiju transezofageālās ehokardiogrammas (TEE) kontrolē veiktu pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar antikoagulantiem, rivaroksabana terapija ir jāsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulācijas iedarbību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Ārstējot jebkuru pacientu, pirms kardioversijas ir jāpārlicinās, ka pacients ir lietojis rivaroksabana, kā noteikts. Lēmums par terapijas sākšanu un pārtraukšanu ir jāpieņem saskaņā ar vispāratzītajām vadlīnijām par antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem tiek veikta kardioversija.

Pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI (perkutāna koronārā intervence) ar stenta ievietošanu

Nav liela pieredze, lietojot samazinātu rivaroksabana devu -15 mg vienu reizi dienā (vai 10 mg

rivaroksabana vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min]) papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem nepieciešama iekšķīgi lietojamu antikoagulantu terapija un kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabana drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta, lietojot pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei. Dati nav pieejami, tāpēc bērniem līdz 18 gadu vecumam zāles nav ieteicams lietot citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi.

Lietošanas veids

Pieaugušie

Iekšķīgi lietošanai.

Tabletes ir jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 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. Pēc sasmalcināto 15 mg vai 20 mg apvalkoto tablešu lietošanas, ir nekavējoties jāpaēd.

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

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vairāk nekā 50 kg

Iekšķīgi lietošanai.

Pacientam jānorij tablete, uzdzerot šķidrumu. Turklāt tablete jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jālieto ar aptuveni 24 stundu starplaiku.

Ja pacients tūlīt izspļauj devu vai sākas vemšana 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, nepieciešams lietot jaunu devu. Taču, ja vemšana pacientam sākas vēlāk nekā 30 minūtes pēc devas lietošanas, nav nepieciešams tūlīt lietot atkārtotu devu un nākamā deva jālieto kā parasti.

Tableti nedrīkst sadalīt, lai mēģinātu iegūt daļu no tabletes devas.

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto rivaroksabana granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams saņemt 15 mg vai 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi.

Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas 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 molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu utt.), heparīnu 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 ir 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

Visu terapijas laiku ir ieteicama klīniskā novērošana, atbilstoši antikoagulantu lietošanas praksei.

Asiņošanas risks

Tāpat kā jebkura antikoagulanta gadījumā, pacienti, kas lieto rivaroksabānu, ir rūpīgi jānovēro, vai viņiem neattīstās asiņošanas pazīmes. Rivaroksabāns ir jālieto piesardzīgi ar palielinātu asiņošanas risku saistītu stāvokļu gadījumā. Rivaroksabāna lietošana ir jāpārtrauc, ja attīstās smaga asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādēļ papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratoriski testi var būt lietderīgi, lai noteiktu slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi, ja to atzīst par nepieciešamu.

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 sākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā ir jāmeklē asiņošanas vieta.

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

Pediatriskā populācija

Ir maz datu par bērniem ar smadzeņu vēnu un sinusa trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms rivaroksabāna terapijas un tās laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabāna koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), tādēļ asiņošanas risks var būt paaugstināts.

Rivaroksabāns 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).

Rivaroksabāns jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tā kā klīniskie dati nav pieejami, rivaroksabāna lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²).

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, 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 risku kuņģa-zarnu traktā var apvērt atbilstošu profilaktisku terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans jālieto piesardzīgi 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 atvīļņa 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 jāsālīdzina 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. Rivaroksabans nav pētīts pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina adekvātu antikoagulācijas iedarbību šajā pacientu populācijā. Rivaroksabana terapija šiem pacientiem nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*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 antikoagulantu, 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.

Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu artērijas embolektomija

Rivaroksabans nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem iespējams veiks trombolīzi vai plaušu embolektomiju, jo rivaroksabana drošums un efektivitāte šādās klīniskajās situācijās nav pierādīta.

Pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā

populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem anamnēzē ir insults //tranzitora išēmiska lēkme (TIA).

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pastāv risks, ka pacientiem, kuriem veikta neuroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija un kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku notikumu profilaksei, izveidosies epidurāla vai spināla hematoma, kas varētu 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, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neuroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamā ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombu profilaksei. Klīniskās pieredzes par 20 mg rivaroksabana lietošanu šajās situācijās nav.

Lai samazinātu potenciālo asiņošanas risku, ko rada rivaroksabana lietošana vienlaikus ar neuroaksiālu (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). Tomēr nav zināms, kad tieši antikoagulācijas iedarbība konkrētam pacientam ir kļuvusi vāja, un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Lai izņemtu epidurālo katetru, ņemot vērā vispārējās FK īpašības, pēc pēdējās rivaroksabana devas ievadīšanas ir jāpaiet vismaz divkārtšam pusperiodam, kas ir 18 stundas gados jauniem pieaugušajiem pacientiem un 26 stundas gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nākamā rivaroksabana deva jālieto ne agrāk par 6 stundām pēc katetra izņemšanas.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Dati par ieteicamo laiku neuroaksiālās anestēzijas katetra ievietošanai vai izņemšanai bērniem rivaroksabana lietošanas laikā nav pieejami. Šādos gadījumos pārtrauciet rivaroksabana terapiju un apsveriet īslaicīgas darbības parenterālo antikoagulantu lietošanu.

Ieteikumi par devām pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskas iejaukšanās

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiskā iejaukšanās, 20 mg rivaroksabana lietošana ir jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams, un ņemot vērā ārsta klīnisko vērtējumu. Ja procedūru nav iespējams atlikt, iejaukšanās steidzamība ir jāizvērtē attiecībā pret paaugstinātu asiņošanas risku.

Rivaroksabana lietošana ir 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 uz ādas 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, ar 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 nekā par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības apjoms pediatriskajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatriskās populācijas pacientiem.

CYP3A4 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 asinesteces 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 asinesteces 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 sūkņu inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.

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 krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana 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 uzrāda, 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, ģiboni (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 tika izvērtēts trīspadsmit pivotālos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

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

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriiskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais 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
VTE profilakse pacientiem ar medicīniskiem traucējumiem	3997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	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 rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem	12 mēneši

		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 klopidoģreļu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā ar ASS 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 rivaroksabanu, 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 rivaroksabanu 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
VTE 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
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				
Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu funkcijas traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulāri bojājumi)		
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 uroģenitālajā traktā, tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B , nieru darbības traucējumi, (arī paaugstināts				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, dēļ, ar

kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs)				antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un traucējumi ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā nespēks un astēnija)	Slikta pašsajūta (ieskatot nogurumu)	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 pieaugušiem 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 apkopšanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalīdzinājās 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 patoloģisku vaginālo vai pastiprinātu menstruālo asiņošanu) 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 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 gadījumā 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.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse

Zāļu drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem ir veikts, pamatojoties uz datiem par drošumu, kas iegūti divos II fāzes un vienā III fāzes atklātos, aktīvi kontrolētos pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabana un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabana terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu.

Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskās populācijas pacientiem biežāk ziņots par galvassāpēm (ļoti bieži, 16,7 %), drudzi (ļoti bieži, 11,7 %), deguna asiņošanu (ļoti bieži, 11,2 %), vemšanu (ļoti bieži, 10,7 %), tahikardiju (bieži, 1,5 %), paaugstinātu bilirubīna līmeni (bieži, 1,5 %) un paaugstinātu saistītā bilirubīna līmeni (retāk, 0,7 %). Pusaudžiem pēc menstruālās asiņošanas sākuma menorāģija novērota tikpat bieži kā pieaugušo populācijā – 6,6 % (bieži). Klīniskajos pediatriskās populācijas pētījumos bieži (4,6 %) ziņots par trombocitopēniju, kas novērota arī pieaugušo pacientu pēcreģistrācijas uzraudzībā. Pediatriskās populācijas pacientiem zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, pamatā bija vieglas vai vidēji smagas.

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 pieaugušajiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. 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 pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (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 pieaugušajiem. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem (popPK) ir īsāks (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 pavadošās 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 pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa papildu devu ordinēšana un jāitirē 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. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronekābes un aprotīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabanu. Tāpat nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes līdzekļa desmopresīna izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. 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 (aktivētais 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. Pacienti, kuri rivaroksabanu saņēma DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentīles (Neoplastin) 2-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, bija no 17 līdz 32 s, bet, lietojot 20 mg rivaroksabana reizi dienā, bija no 15 līdz 30 s. Zemākajā koncentrācijā (8–16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīles, lietojot 15 mg divas reizes dienā, bija no 14 līdz 24 s, bet lietojot 20 mg reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas), bija no 13 līdz 20 s.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīles (Neoplastin) 1-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg reizi dienā, bija no 14 līdz 40 s, bet pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg reizi dienā, bija 10 līdz 50 s. Zemākajā koncentrācijā (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīles, pacientiem lietojot 20 mg reizi dienā, bija no 12 līdz 26 s, bet pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg reizi dienā, bija no 12 līdz 26 s.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem 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 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). Aktivētais 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).

Pediatriskā populācija

Bērniem PT (ar Neoplastin reaģentu), aPTT un anti-Xa faktora pārbaudes (ar kalibrētu kvantitatīvo testu) liecina par ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā. Korelācija starp anti-Xa un koncentrāciju plazmā ir lineāra ar slīpnes vērtību tuvu 1. Var novērot individuālu neatbilstību ar augstākām vai zemākām anti-Xa vērtībām salīdzinājumā ar atbilstošo koncentrāciju plazmā. Nav nepieciešamības veikt regulāru koagulācijas rādītāju novērošanu ārstēšanas laikā ar rivaroksabanu. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus mcg/l (skatīt informāciju par rivaroksabana koncentrāciju plazmā bērniem 13. tabulā 5.2. apakšpunktā). Izmantojot anti-Xa testu rivaroksabana koncentrācijas plazmā noteikšanai bērniem, jāņem vērā rezultātu zemākā robeža. Efektivitātes vai drošuma sliekšnis nav noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu
Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu.

Pivotālā, dubultaklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabana reizi dienā (15 mg reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais intervāls no 2,0 līdz 3,0). Terapijas ilguma mediāna bija 19 mēneši, un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim. 34,9% pacientu terapijā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Rivaroksabans bija līdzvērtīgs varfarīnam attiecībā uz primāro kombinēto galauztādījumu, insulta un ar CNS nesaistītu sistēmisku emboliju. Protokolā noteiktajā ārstējamā pacientu populācijā insults vai sistēmiskā embolija attīstījās 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (risks attiecība (RA) 0,79; 95% TI, 0,66-0,96; līdzvērtīguma $p < 0,001$). No visiem randomizētiem pacientiem, kas tika analizēti saskaņā ar terapijas plānošanas (ITT, *intent to treat*) principu, primārie notikumi attīstījās 269 rivaroksabana lietotājiem (2,12%) gadā un 306 varfarīna lietotājiem (2,42%) gadā (RA 0,88; 95% TI; 0,74-1,03; līdzvērtīguma $p < 0,001$).

Sekundāro galauztādījumu rezultāti (kas tika pārbaudīti ITT analizē hierarhiskā secībā) ir parādīti 4. tabulā.

Pacientiem varfarīna grupā INR vērtības terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) bija vidēji 55% ilguma (mediāna: 58%; starpkvartīļu intervāls no 43 līdz 71). Rivaroksabana iedarbība dažādos četrās vienādās kvartilēs iedalīta TTR (*Time in Target Range*, laiks terapeitiskajā intervālā 2,0-3,0) centrālā līmenī neatšķīrās (mijiedarbības $p = 0,74$). Augstākajā kvartilē, balstoties uz centru, rivaroksabana risks attiecība pret varfarīnu bija 0,74 (95% TI, 0,49-1,12).

Drošuma galvenā kritērija (smagas asiņošanas un klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes) sastopamības biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (skatīt 5. tabulu).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Efektivitātes ITT analīze pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu		
Terapijas deva	Rivaroksabans 20 mg reizi dienā (15 mg reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais intervāls no 2,0 līdz 3,0)	Risks attiecība (95% TI) p vērtība, pārākuma tests

	Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	
Insults un ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Insults, ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Insults, ar CNS nesaistīta 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
Ar CNS nesaistīta 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

5. tabula. Drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu^{a)}		
Terapijas deva	Rivaroksabana 20 mg reizi dienā (15 mg reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais intervāls no 2,0 līdz 3,0)	Riska attiecība (95% TI) p vērtība
	Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	
Smagas asiņošanas un klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Smagas asiņošanas epizodes	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Nāve asiņošanas rezultātā*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kritiska 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
Strauja 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 nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Jebkuras etioloģijas mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) drošuma populācija, saņem terapiju

* nomināli nozīmīgs

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neintervences, atklāts, kohortu pētījums (XANTUS) ar iznākumu, tai skaitā trombembolijas notikumu un smagas asiņošanas, centrālo vērtējumu. 6704 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu tika iesaistīti insulta un ar centrālo nervu sistēmu (CNS) nesaistītas embolijas profilaksei klīniskajā praksē. XANTUS pētījumā CHADS₂ vidējais vērtējums bija 1,9 un HAS-BLED vidējais vērtējums bija 2,0, savukārt ROCKET AF pētījumā CHADS₂ un HAS-BLED vidējie vērtējumi bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Smaga asiņošana attīstījās 2,1 gadījumā uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu ziņoja 0,2 gadījumos uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu – 0,4 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu vai ar CNS nesaistītu sistēmisku emboliju reģistrēja 0,8 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Šie novērojumi klīniskajā praksē atbilst izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas neintervences pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 162 000 pacienti no četrām valstīm, rivaroksabans tika lietots insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Išēmiska insulta gadījumu biežums bija 0,70 (95% TI 0,44–1,13) uz 100 pacientgadiem. Asiņošana, kuras rezultātā bija vajadzīga hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,43 (95% TI 0,31 – 0,59) intrakraniālai asiņošanai, 1,04 (95% TI 0,65 – 1,66) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,41 (95% TI, 0,31 -0,53) uroģenitālai asiņošanai un 0,40 (95% TI 0,25 – 0,65) cita veida asiņošanai.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru, izpētes pētījumā ar maskētu galauzstādījumu novērtējumu (XVERT), tika iesaistīti 1504 pacienti (iepriekš ārstēti un iepriekš neārstēti ar perorāliem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu, kuriem bija plānota kardioversija. Mērķis bija salīdzināt rivaroksabanu ar pielāgotām KVA devām (randomizācijas attiecība 2:1) kardiovaskulāru notikumu profilaksē. Izmantotās stratēģijas bija: kardioversija transezofageālas ehokardiogrammas kontrolē (1-5 dienas ilga terapija pirms procedūras) vai tradicionālā kardioversija (vismaz trīs nedēļas ilga terapija pirms procedūras). Efektivitātes primāro kritēriju (jebkurš insults, tranzitoriska išēmiska lēkme, ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija, miokarda infarkts (MI) un kardiovaskulāra nāve) novēroja 5 pacientiem (0,5%) rivaroksabana grupā (n=978) un 5 pacientiem (1,0%) KVA grupā (n=492; RR 0,50; 95% TI 0,15-1,73; modificēta ITT populācija. Galveno drošuma kritēriju (smaga asiņošana) novēroja 6 (0,6%) un 4 (0,8%) pacientiem attiecīgi rivaroksabana grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RR 0,76; 95% TI 0,21-2,67; drošuma populācija). Šis paplašinātais pētījums demonstrēja salīdzināmu efektivitāti un drošumu rivaroksabana un KVA grupā kardioversijas gadījumā.

Pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu

Tika veikts randomizēts, atklāts, multicentru pētījums (PIONEER AF-PCI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas slimības gadījumā, lai salīdzinātu divu rivaroksabana lietošanas shēmu un vienas KVA lietošanas shēmas drošumu. Pacienti tika iekļauti vienā no grupām 12 mēnešu terapijai attiecībā 1:1:1. Pacienti ar insultu vai TIA anamnēzē tika izslēgti no pētījuma.

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y₁₂ inhibitoriem. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā un DAPT (duāla antiagregantu terapija, tas ir, 75 mg klopidogrels [vai alternatīvi P2Y₁₂ inhibitori] kopā ar acetilsalicilskābi [ASA] mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus pēc rivaroksabana 15 mg (vai 10 mg devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 – 49 ml/min) vienu reizi

dienā kopā ar ASA mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6, vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar ASA lietošana.

Primārais drošuma kritērijs - klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi, tika novērots 109 (15,7%), 117 (16,6%) un 167 (24,0%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā (RA 0,59; 95% TI 0,47-0,76; $p < 0,001$ un RA 0,63; TI 95%, 0,50-0,80; $p < 0,001$ attiecīgi). Sekundārais kritērijs (kardiovaskulāru notikumu kopums, KV nāve, MI vai insults) tika novērots 41 (5,9%), 36 (5,1%) un 36 (5,2%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katra rivaroksabana lietošanas shēma uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu. Galvenais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma noteikšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliski gadījumi) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) sākotnējā un turpmākajā ārstēšanā, un recidīvu profilaksē.

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika pētīti vairāk nekā 12 800 pacientu, un tika veikta arī iepriekš definēta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu apkopojuma analīze. Vispārējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos nepārsniedza 21 mēnesi.

Einstein DVT pētījumā, kurā piedalījās 3449 pacienti ar akūtu DVT, tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Terapijas 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 reizi dienā.

Einstein PE pētījumā, kurā piedalījās 4832 pacienti ar akūtu PE, tika pētīta PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas PE sākotnējai ārstēšanai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Terapijas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus garu venozās trombembolijas terapiju, atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabana 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 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA efektivitātes primārā kritērija ziņā ($p < 0,0001$ [līdzvērtīguma tests]; riska attiecība: 0,680 [0,443-1,042], $p = 0,076$ [pārākuma tests]). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (efektivitātes primārais kritērijs plus smagas asiņošanas epizodes) saskaņā ar ziņojumiem bija lielāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ([95% TI: 0,47-0,95], nominālā p vērtība $p=0,027$). INR vērtības terapeitiskā intervāla robežās saglabājās vidēji 60,3% no pētījuma terapijas vidējā ilguma, kas bija 189 dienas un attiecīgi 55,4%, 60,1% un 62,8% grupās ar plānoto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistības starp vidējo centrālo TTR līmeni (*Time in Target INR Range*, laiks terapeitiskajā intervālā 2,0-3,0) vienādi lielās tercilēs un recidivējošas VTE biežumu (mijiedarbības $p=0,932$). Augstākajā tercilē saskaņā ar centru rivaroksabana/varfarīna riska attiecība bija 0,69 (95% TI: 0,35-1,35).

Drošuma primārā kritērija (smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smagas, epizodes), kā arī drošuma sekundārā kritērija (smagas asiņošanas epizodes) sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga.

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

Pētījuma populācija	3499 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Terapijas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēnešus N = 1 731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēnešus N = 1 718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVE	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1)	0
Letāla PE/nāve, kas varētu būt saistīta ar PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Smaga asiņošana vai klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav smaga	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Smagas asiņošanas epizodes	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam to lieto ar KVA, pēc tam lieto tikai KVA

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

Einstein PE pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabans demonstrēja enoksaparīnam/KVA līdzvērtīgu efektivitāti attiecībā uz efektivitātes primāro kritēriju ($p=0,0026$ [līdzvērtīguma tests]; riska attiecība: 1,123 [0,749-1,684]). Iepriekš definētā tīrā klīniskā ieguvuma (efektivitātes primārais kritērijs plus smagas asiņošanas epizodes) ziņotā riska attiecība bija 0,849 ([95% TI: 0,633-1,139], nominālā p vērtība $p=0,275$). INR vērtības terapeitiskā intervāla robežās saglabājās vidēji 63% no pētījuma terapijas vidējā ilguma, kas bija 215 dienas, un 57%, 62% un 65% ilguma attiecīgi grupās ar plānoto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā netika novērota uzskatāma saistība starp vidējā centrālā TTR (laiks terapeitiskajā intervālā 2,0-3,0) līmeni vienādi lielās tercilēs un recidivējošas VTE biežumu (mijiedarbības $p=0,082$). Augstākajā tercilē saskaņā ar centru rivaroksabana/varfarīna riska attiecība bija 0,642 (95% TI: 0,277-1,484).

Drošuma primārā kritērija (smagas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes) sastopamība bija nedaudz mazāka rivaroksabana terapijas grupā (10,3% [249/2412]), nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% [274/2405]). Drošuma sekundārā kritērija (smagas

asiņošanas epizodes) sastopamības biežums bija mazāks rivaroksabana grupā (1,1% [26/2412]) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% [52/2405]) ar riska attiecību 0,493 (95% TI: 0,308-0,789).

7. tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE*

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar akūtu un simptomātisku PE	
Terapijas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3,6 vai 12 mēneši N=2419	Enoksaparīns/KVA ^{B)} 3,6 vai 12 mēneši N=2413
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, kas varētu būt saistīta ar PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Smaga asiņošana vai klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav smaga	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Smagas asiņošanas epizode	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam to lieto ar KVA, pēc tam lieto tikai KVA

* $p < 0,0026$ (līdzvērtīgums iepriekš noteiktai riska attiecības 2,0); riska attiecība: 1,123 (0,749-1,684)

Tika veikta *Einstein DVT* un PE pētījumu rezultātu iepriekš definēta apkopojuma analīze (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopojuma analīze

Pētījuma populācija	8218 pacienti ar akūtu un simptomātisku DVT vai PE	
Terapijas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3,6 vai 12 mēneši N=4150	Enoksaparīns A ^{b)} 3,6 vai 12 mēneši N=4131
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, kas varētu būt saistīta ar PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Smaga asiņošana un klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav smaga	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Smagas asiņošanas epizodes	40 (1,0%)	77 (1,7%)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam to lieto ar KVA, pēc tam lieto tikai KVA

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums iepriekš noteiktai riska attiecībai 1,75); riska attiecība: 0,886 (0,661-1,186)

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (efektivitātes primārais kritērijs plus smagas asiņošanas epizodes) apkopojuma analizē tika minēts ar riska attiecību 0,771 ([95% TI: 0,614-0,967], nominālā p vērtība $p=0,0244$).

Einstein Extension pētījumā (skatīt 9. tabulu) rivaroksabans bija pārāks, salīdzinot ar placebo, efektivitātes primārā un sekundārā kritērija ziņā. Drošuma primāro kritēriju (smagas asiņošanas epizodes) skaitliski nedaudz biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu 20 mg reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Drošuma sekundāro kritēriju (smagas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes) biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 20 mg rivaroksabana reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

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

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja terapiju un recidivējošas vēnu trombembolijas profilaksi	
Terapijas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši	Placebo 6 vai 12 mēneši
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, kas varētu būt saistīta ar PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Smagas asiņošanas epizodes	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav smaga	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksabans 20 mg reizi dienā

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

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

10. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*

Pētījuma populācija	3 396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	20 mg Rivaroksabana vienu reizi dienā	10 mg Rivaroksabana vienu reizi dienā	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 od 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, bez intervences, atklāts, kohortu pētījums (XALIA) ar rezultātu, tai skaitā atkārtotas VTE, smagas asiņošanas un nāves, ar rezultātu centrālu izvērtējumu. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai pētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar antikoagulantu standarterapiju, klīniskajā praksē. Rivaroksabana grupā smagas asiņošanas, recidivējošas VTE un jebkuras etioloģijas mirstības biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5%. Pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi, bija atšķirīgi. Lai veiktu pielāgošanu, atbilstoši noteiktajām sākumstāvokļa atšķirībām, tika izmantota iepriekš definēta atbilstības tendences stratificēta analīze, bet atlikušie jāucēfaktori tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Salīdzinot rivaroksabanu ar standarta terapiju, pielāgotās riska attiecības smagai asiņošanai, recidivējošai VTE un jebkuras etioloģijas mirstībai, 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 rezultāti klīniskajā praksē atbilst noteiktajam drošuma profilam šai indikācijai.

Pēcregistrācijas 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.

Pediātriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediātriskās populācijas pacientiem

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, multicentru pediātriskajos pētījumos, un 528 no tiem saņēma rivaroksabanu. Lietojot ķermeņa masai pielāgotas devas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika nodrošināta iedarbība, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, kas tika apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, multicentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediātriskās populācijas pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE. Starp dalībniekiem bija 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18

gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā līdz < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE uzskatīja ar centrālo venozo katetru saistītu VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabana grupā un 37/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā), cerebrālo venozo un sinusu trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabana grupā un 43/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabana grupā un 85/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā). Visbiežāk sastopamā pētāmās trombozes izpausme bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija ne-CVC-VTE – 211 gadījumi (76,4 %); bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un no 2 līdz < 6 gadiem tā bija CVST – attiecīgi 48 (47,5 %) un 35 (50,7 %) gadījumi; un bērniem vecumā līdz < 2 gadiem tā bija CVC-VTE, kas bija sastopama 37 gadījumos (68,5 %). CVST rivaroksabana grupā nebija bērni < 6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabana grupā un 9 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā).

VTE provocējošus pastāvīgus, pārejošus vai vienlaicīgi pastāvīgus un pārejošus riska faktorus atklāja 438 (87,6 %) bērniem.

Pacienti saņēma sākotnēju ārstēšanu ar NFH, mazmolekulāro heparīnu (MMH) vai fondaparīnuksu terapeitiskās devās vismaz 5 dienas un tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu vai salīdzinošo terapiju (heparīnus, KVA) galvenajā pētījuma ārstēšanas periodā 3 mēnešu garumā (1 mēnesis bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE). Ja klīniski iespējams, galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Šajā brīdī pētījuma ietvaros saņemtā ārstēšana varēja tikt pārtraukta vai pēc pētnieka ieskatiem turpināta kopumā 12 mēnešus (bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE līdz 3 mēnešiem).

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE. Primārais drošuma iznākums bija salikts – masīva asiņošana un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana (KBNMA). Visus efektivitātes un drošuma iznākumus centrāli izvērtēja neatkarīga komiteja, saglabājot maskētu ārstēšanas sadalījumu. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir apkopoti tālāk 11. un 12. tabulā.

Rivaroksabana grupā par recidivējošu VTE ziņoja 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais iznākums, masīva asiņošana un KBNMA, tika ziņots 10 no 329 pacientiem (3%) rivaroksabana grupā un 3 no 162 pacientiem (1,9%) salīdzinošās terapijas grupā. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabana grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabanu, trombotiskā bojājuma normalizāciju atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā novēroja 128 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 43 no 165 pacientiem. Šīs atrades pamatā bija līdzīgas visās vecuma grupās. 119 bērniem (36,2%) rivaroksabana grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

11. tabula: efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabans N=335*	Salīdzinošā terapija N=165*
Recidivējoša VTE (primārais efektivitātes iznākums)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% – 6.6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums + nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)

Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Letāla vai ne-letāla plaušu embolija	1 (0.3%, 95% CI 0.0% - 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% - 3.1%)

*FAS= pilna analīze (full analysis set), visi randomizācijā iekļautie bērni

12. tabula: drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

	Rivaroksabans N=329*	Salīdzinošā terapija N=162*
Salikts: masīva asiņošana + KBNMA (primārais drošuma iznākums)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Masīva asiņošana	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Jebkura ar terapiju saistīta asiņošana	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*SAF= drošuma analīze (safety analysis set), visi randomizācijā iekļautie bērni, kuri saņēma vismaz 1 pētījuma zāļu devu

Rivaroksabana efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatrikajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatrikajai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

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 analīzēs — 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 bērniem (informāciju par lietošanu pediatrijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem pieaugušajiem.

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} .

Tā kā uzsūkšanās apjoms ir ierobežots, noteikts, ka tukšā dūšā lietotas 20 mg tabletes vidējā biopieejamība ir 66%. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, tika novērota vidējās AUC vērtības palielināšanās par 39%, salīdzinot ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu uzsūkšanos un augstu perorālu biopieejamību. Rivaroksabana 15 mg un 20 mg tabletes ir jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiska ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg reizi dienā tukšā dūšā. Pēc ēšanas lietotas rivaroksabana 10 mg, 15 mg un 20 mg tabletes darbojas proporcionāli devai. Lietojot lielākas rivaroksabana devas, tā uzsūkšanos ierobežo šķīdība, kā arī, palielinoties devai, mazinās biopieejamība un uzsūkšanās ātrums.

Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena, un dažādiem cilvēkiem tā atšķiras no 30% līdz 40% (VK%).

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 ielauca ābolu biezenī, vai arī suspensdēja ūdenī, lai ievadītu pa kuņģa zondi, kam sekoja šķidr ēdiens.

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

Pediatriskā populācija

Bērni saņēma rivaroksabana tableti vai iekšķīgi lietojamu suspensiju barošanas vai pārtikas uzņemšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabana uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas absorbcijas ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu absorbciju saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar pārtiku.

Rivaroksabana 15 mg tabletes jālieto barošanas laikā vai kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Pediatriskā populācija

Dati par rivaroksabana saistīšanos ar plazmas proteīniem specifiski bērniem nav pieejami. Nav pieejami arī FK dati par rivaroksabana intravenozu ievadīšanu bērniem. Aprēķinātais V_{ss} saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas rivaroksabana lietošanas ir atkarīgs no ķermeņa masas, un tā raksturošanai var izmantot alometrisko vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 113 l.

Biotransformācija un eliminācija

Pieaugušajiem 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 ekskrēcijā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvā renālā sekrēcijā.

Rivaroksabans metabolizējas CYP3A4, CYP2J2 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 vissvarīgākais savienojums cilvēka plazmā, un svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu nav. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var klasificēt kā vielu ar zemu 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.

Pediatriskā populācija

Dati par rivaroksabana metabolismu specifiski bērniem nav pieejami. Nav pieejami arī FK dati par rivaroksabana intravenozu ievadīšanu bērniem. Aprēķinātais klīrenss (CL) saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas rivaroksabana lietošanas ir atkarīgs no ķermeņa masas, un tā raksturošanai var izmantot alometrisku vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda ($t_{1/2}$) aprēķinātās ģeometriskās vidējās vērtības saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem samazinās jaunāka vecuma grupās, un iegūtās vērtības svārstās no 4,2 h pusaudžiem un aptuveni 3 h bērniem 2-12 gadu vecumā līdz attiecīgi 1,9 un 1,6 h bērniem 0,5- < 2 gadu un mazāk nekā 0,5 gadu vecumā.

Īpašas populācijas

Dzimums

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm. Izpētes analīze neatklāja būtiskas rivaroksabana iedarbības atšķirības starp vīriešu un sieviešu dzimuma bērniem.

Gados vecāki pacienti

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

Pieaugušajiem ļoti mazai vai lielai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija tikai neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrācijām plazmā (mazāk nekā 25%). Devu pielāgošana nav nepieciešama. Bērniem rivaroksabana deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabana iedarbību bērniem.

Etniskās atšķirības

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

Izpētes analīze neatklāja būtiskas etniskās atšķirības, pētot rivaroksabana iedarbību japāņu un ķīniešu izcelsmes bērniem, kā arī aziātu izcelsmes bērniem ārpus Japānas un Ķīnas, attiecīgi salīdzinot ar vispārējo pediatrisko populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh A*) 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 mēreni smagiem aknu darbības traucējumiem (atbilst *Child Pugh B* pakāpei) 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).

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem tika 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 pagarinājās 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).

Klīniskie dati par bērniem no 1 gada vecuma ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²) nav pieejami.

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabanu lietoja akūtas VTE ārstēšanai 20 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 215 (22–535) un 32 (6–239) µg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90 % intervāls) vērtības pediatrikās populācijas pacientiem ar akūtu VTE, lietojot ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, ar paraugu ņemšanas intervāliem, kas aptuveni parāda maksimālo un minimālo koncentrāciju devu starplaikā.

13. tabula: statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība (90 % intervāls)) par rivaroksabana līdzsvara koncentrāciju (mcg/l) plazmā atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma

Laika intervāli								
o.d.	N	12 - < 18 gadi	N	6 - < 12 gadi				
Pēc 2,5-4 h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Pēc 20-24 h	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 - < 12 gadi	N	2 - < 6 gadi	N	0.5 - < 2 gadi		
Pēc 2,5-4 h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.a.		
Pēc 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.a.-n.a.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 gadi	N	No dzimšanas - < 2 gadi	N	0.5 - < 2 gadi	N	No dzimšanas - < 0.5 gadi
Pēc 0,5-3 h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
Pēc 7-8 h	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. (once daily) = vienu reizi dienā, b.i.d. (twice daily) = divas reizes dienā, t.i.d. (three times daily) = trīs reizes dienā, n.a. = nav aprēķināts

Statistikas aprēķiniem vērtības zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (lower limit of quantification, LLOQ) tika aizvietotas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mcg/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 saskaņā ar datiem, kas iegūti no veselām personām.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta, ja lietošanas indikācija ir insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

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.

Efeki, 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 (bojāēju 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.

Rivaroksabana iedarbību pārbaudīja žurku mazuļiem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas. Galvenokārt rivaroksabanam novērota laba panesamība, izņemot pārāk lielas farmakodinamiskās aktivitātes pazīmes. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

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

Tabletes apvalks:

hipromeloze,
titāna dioksīds (E 171),
makrogols,

saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E 110),
sarkanais dzelzs oksīds (E 172),
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),
melns 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 lielums: 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 apvalkotās tabletes.

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija folijas perforēts dozējamu vienību blisteris

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

Caurspīdīgs vai necaurredzams PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteris

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

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

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

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

Iepakojumu lielums: 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 pārliecinoties, 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 sasmalcinātas rivaroksabana 15 mg vai 20 mg tabletes lietošanas nekavējoties jāseko enterālajai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000, Ljubljana

Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

17-0222

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 16. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 5. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024