# ZĀĻU APRAKSTS

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xanirva 2,5 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra apvalkotā tablete satur 27,1 mg laktozes (monohidrāta veidā).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dzeltena, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (diametrs apmēram 5 mm) ar iespiedumu "2.5" vienā pusē un gluda otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xanirva kombinācijā tikai ar acetilsalicilskābi (ASS) vai ASS kopā ar klopidogrelu vai tiklopidīnu ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem aterotrombotisku notikumu profilaksei pēc akūta koronārā sindroma (AKS) ar diagnosticētu paaugstinātu sirds biomarķieru koncentrāciju (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Xanirva kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS) ir paredzēts lietošanai aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar koronāro artēriju slimību (KAS) vai simptomātisku perifēro artēriju slimību (PAS), kuriem ir augsts išēmisku notikumu risks.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Ieteicamā deva ir 2,5 mg divas reizes dienā.

- *AKS*

Pacientiem, kuri lieto Xanirva 2,5 mg divas reizes dienā, jālieto arī 75 – 100 mg ASS dienā vai 75 - 100 mg ASS dienā papildus 75 mg klopidogrela dienas devai vai standarta tiklopidīna dienas devai.

Terapija ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli, nosakot išēmisku notikumu risku pret asiņošanas risku. Tā kā pieredze par lietošanu ilgāk nekā 24 mēnešus ir ierobežota, terapijas turpināšanu ilgāk nekā 12 mēnešus nosaka pacientam individuāli (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

- *KAS/PAS*

Pacientiem, kuri lieto Xanirva 2,5 mg divas reizes dienā, jālieto arī 75 – 100 mg ASS dienā.

Pacientiem pēc veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ ārstēšanu nedrīkst uzsākt, kamēr nav nodrošināta hemostāze (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums jānosaka katram pacientam individuāli, pamatojoties uz regulāru novērtējumu, un jāapsver trombotisku notikumu risks salīdzinājumā ar asiņošanas risku.

- *AKS, KAS/PAS*

*Vienlaicīga lietošana ar antiagregantu terapiju*
Pacientiem ar akūtu trombotisku notikumu vai pēc asinsvadu procedūras, ja nepieciešams saņemt duālu antiagregantu terapiju, iespējas turpināt lietot Xanirva 2,5 mg divas reizes dienā jāizvērtē atkarībā no notikuma vai procedūras veida un antiagregantu režīma.

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar duālu antiagregantu terapiju, pētīta tikai pacientiem:
- ar nesenu AKS kombinācijā ar ASS un klopidogrelu/tiklopidīnu (skatīt 4.1. apakšpunktu), un
- pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ kombinācijā ar ASS un, ja piemērojams, īslaicīgu klopidogrela lietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xanirva*
Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Xanirva, pēc Xanirva lietošanas starptautiskā standartizētā koeficienta (*INR, International Normalised Ratio*) vērtības varētu būt kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Xanirva antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Xanirva nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*
Nomainot Xanirva terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Xanirva var veicināt INR paaugstināšanos.
Pacientiem, kuriem Xanirva terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir ≥ 2,0. Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan Xanirva, gan KVA, INR nedrīkst noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās Xanirva devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Xanirva devas lietošanas. Tiklīdz Xanirva lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xanirva*
Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Xanirva terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulmasas heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Xanirva nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*
Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Xanirva deva.

*Īpašas pacientu grupas*
*Nieru darbības traucējumi*
Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tāpēc Xanirva šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

*Gados vecāki pacienti*
Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
Asiņošanas risks palielinās, palielinoties vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ķermeņa masa*
Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Dzimums*
Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*
Rivaroksabana 2,5 mg tablešu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Xanirva 2,5 mg tabletes nav ieteicamas lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids
Xanirva paredzēta iekšķīgai lietošanai.
Tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*
Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Xanirva tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.
Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

## 4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas

molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparinuksu u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, apiksabānu u.tml.), izņemot īpašus gadījumus, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

KAS/PAS ārstēšana vienlaicīgi ar ASS pacientiem, kuriem iepriekš ir bijis hemorāģisks vai lakunārs insults, vai jebkāda veida insults, kas bijis iepriekšējā mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte AKS pacientiem ir pētīta, to lietojot vienlaicīgi ar antitrombotiskiem līdzekļiem – tikai ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu/tiklopidīnu.
Pacientiem ar KAS/PAS, kuriem ir augsts išēmisko notikumu risks, rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā efektivitāte un drošums tika pētīts kombinācijā ar ASS. Rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte, lietojot to vienlaikus ar antiagreganta ASS monoterapiju vai ASS plus īslaicīgi klopidogrelu, ir pētīta pacientiem pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ. Ja šāda terapija nepieciešams, duālai antiagregantu terapijai ar klopidogrelu jābūt īslaicīgai; jāizvairās no ilgstošas duālas antiagregantu terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana vienlaikus ar citiem antitrombotiskiem līdzekļiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta un tā netiek rekomendēta.

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

<u>Asiņošanas risks</u>
Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Xanirva, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Xanirva lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, kas lietota papildus viena vai divu antiagregantu terapijai. Tādējādi tiek atzīts, ka papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratoriski testi, ko atzīst par nepieciešamiem, varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Tādēļ Xanirva lietošana kombinācijā ar divu antiagregantu terapiju jāvērtē pacientiem ar zināmu paaugstinātu asiņošanas risku, ņemot vērā ieguvumu no aterotrombotisko notikumu profilakses. Turklāt šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

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

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Xanirva piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).
Xanirva piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm
Xanirva lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, 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 radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi vai trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, var apsvērt atbilstošu profilaktisku ārstēšanu (skatīt 4.5. un 5.1 apakšpunktu).
Ja pacienti tiek ārstēti ar Xanirva un antiagregantiem, papildu terapiju ar NSPL drīkst parakstīt tikai tad, ja ārstēšanas ieguvums pārsniedz asiņošanas risku.

Citi asiņošanas riska faktori
Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, ja ir:
- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- cita kuņģa-zarnu trakta slimība bez aktīvas čūlas, kas potenciāli varētu izraisīt ar asiņošanu saistītas komplikācijas (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāla atviļņa slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar AKS un KAS/PAS:
- kuri ir ≥ 75 gadus veci un vienlaicīgi lieto tikai ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu vai tiklopidīnu. Terapijas ieguvumu un riska attiecība ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli,
- kuriem ir mazāka ķermeņa masa (< 60 kg) un kuri vienlaicīgi lieto tikai ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu vai tiklopidīnu,
- KAS slimnieki ar smagu simptomātisku sirds mazspēju. Pētījuma dati liecina, ka šādiem pacientiem ieguvums no rivaroksabana terapijas var būt mazāks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar vēzi
Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar

aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.
Pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabana lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu
Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants,* DOAC), ieskaitot rivaroksabanu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar palielinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

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

*Pacienti ar KAS/PAS*
Pacienti ar KAS/PAS un hemorāģisku vai lakunāru insultu anamnēzē vai ar išēmisku, nelakunāru insultu, kas bijis iepriekšējā mēnesī, nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ, kā arī pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē nav pētīti. Šos pacientus, kuri saņem duālu antiagregantu terapiju, nevajadzētu ārstēt ar Xanirva 2,5 mg.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija
Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Šādu notikumu risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Šādos gadījumos nav klīniskās pieredzes par rivaroksabana 2,5 mg devas un antiagregantu lietošanu. Antiagregantu lietošana ir jāpārtrauc, kā norādīts ražotāja sniegtajā informācijā.
Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, nav zināms.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām
Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xanirva 2,5 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 12 stundas pirms manipulācijas, pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Ja pacientam plānota operācija un nav vēlama trombocītu agregācijas inhibīcija, trombocītu agregācijas inhibitoru lietošana jāpārtrauc, ņemot vērā ražotāja norādījumus.
Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.
Xanirva lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti
Palielinoties vecumam, var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Dermatoloģiskas reakcijas
Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabana lietošanu tika ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks šo reakciju rašanās risks pacientiem ir terapijas kursa sākumā: reakcija lielākajā daļā gadījumu sākās pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Rivaroksabana lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās pirmie nopietnie izsitumi uz ādas (piemēram, izsitumi izplatās, kļūst intensīvāki un/vai veidojas pūslīši), vai parādās kāda cita paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar gļotādas bojājumu.

Palīgvielas
Xanirva satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.
Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 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. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un $C_{max}$ pieaugumu 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.
Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un $C_{max}$ pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības

traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un $C_{max}$ pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir faktors, kas papildina nieru darbības traucējumu ietekmi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā $C_{max}$ 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. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Antikoagulanti
Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.
Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori
Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asinsteces laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta.
Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.
Klopidogrels (300 mg sākumdeva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asinsteces laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.
Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSAI/SNAI
Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pastāv iespēja, ka palielināts asiņošanas risks ir pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto SSAI vai SNAI, par kuriem ziņots, ka tie ietekmē trombocītus. Lietojot vienlaicīgi rivaroksabana klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots lielāks smagu vai mazāk smagu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu skaits.

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmē varfarīna iedarbība. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.
Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana $C_{trough}$ laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.
Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji
Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inducētāju vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacientam netiek rūpīgi uzraudzītas pazīmes un simptomi, kas varētu norādīt uz trombozi.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles
Lietojot rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.
Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

## 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Xanirva drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xanirva ir kontrindicēts grūtniecības laikā, jo tas var radīt reproduktīvu toksicitāti un būtiskas asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu, dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

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

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

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

Xanirva maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bieži ziņots par nevēlamām blakusparādībām – ģīboni (biežums: retāk) un reiboni (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Rivaroksabana drošums pieaugušajiem tika izvērtēts trīspadsmit pivotālos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos

II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula. III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| Indikācija | Pacientu skaits* | Kopējā dienas deva | Maksimālais ārstēšanas ilgums |
|---|---|---|---|
| Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse slimniekiem ar diagnozi | 3997 | 10 mg | 39 dienas |
| Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse | 6790 | 1. – 21. diena: 30 mg<br>22. diena un turpmāk: 20 mg<br>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 vienu reizi dienā DVT ārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju | 7750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu vai tiklopidīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg, lietojot vienlaicīgi ar ASS, vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
| | 3 256** | 5 mg kopā ar ASS | 42 meneši |

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu.
** Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un ”Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

**2. tabula. Asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatriskās populācijas**

**pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

| **Indikācija** | **Jebkāda veida asiņošana** | **Anēmija** |
|---|---|---|
| VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6,8 % pacientu | 5,9 % pacientu |
| VTE profilakse slimniekiem ar diagnozi 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 ātriju fibrilāciju | 28 gadījumi uz 100 pacientgadiem | 2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS | 22 gadījumi uz 100 pacientgadiem | 1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem |
| 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

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

Sastopamības biežumi ir definēti kā
ļoti bieži (≥ 1/10)
bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)
retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)
reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
ļoti reti (< 1/10 000)
nav zināms: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

**3. tabula. Visas nelabvēlīgās 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 zināms** |
|---|---|---|---|---|
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratoriski | Trombocitoze (tai skaitā | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| rādītāji) | palielināts trombocītu skaits)[A], trombocitopēnija | | | |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | |
| | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā tūska | | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks | |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis | | | |
| **Acu bojājumi** | | | | |
| Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā) | | | | |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | |
| | Tahikardija | | | |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipotensija, hematoma | | | | |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | |
| Deguna asiņošana, asiņu atklepošana | | | Eozinofilā pneimonija | |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi[A], caureja, vemšana[A] | Sausums mutē | | | |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināta transamināžu koncentrācija | Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs[A], paaugstināta GGT koncentrācija[A] | Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas AlAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | hepatocelulārs bojājums) | | |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | |
| Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā | Nātrene | | Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms | |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Sāpes ekstremitātē[A] | Hemartroze | Asiņošana muskulī | | Sekundāras fasciālas išēmijas sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija[B]), nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs) | | | | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | |
| Drudzis[A], perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā nogurums un astēnija) | Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums) | Lokalizēta tūska[A] | | |
| **Izmeklējumi** | | | | |
| | Paaugstināta LDH koncentrācija[A], paaugstināta lipāzes koncentrācija[A], paaugstināta amilāzes koncentrācija[A], | | | |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, | | Vaskulāra pseidoanerisma[C] | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| izdalījumi no brūces[A] | | | | |

A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija
B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi
C: novērots retāk aterotrombotisku notikumu profilakses gadījumos pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronārās intervences)
* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts
Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana.
Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.
Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots par labi zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, fasciālas išēmijas sindroma (*compartment syndrome)* un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

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

## 4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Lietojot par terapeitiskām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai vēl lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās iedarbības plazmā pieaugumu.
Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskās darbības antagonists (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).
Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

Rīcība asiņošanas gadījumā
Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana

jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 - 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas - atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.
Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskas darbības antagonists, vai specifiska prokoagulanta tipa līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim klīniskajā praksē ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver koagulācijas speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulācijas aktivitāti. Ir ierobežoti dati par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izvadīt 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, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksaban neinhibē trombīnu (aktivētais II faktors), un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība
Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT, *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots neoplastīns. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.
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 neoplastīna 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 endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).
Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) un HepTest arī palielinās atkarībā no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana terapijas laikā nav nepieciešama koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot

kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*AKS*
Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti kardiovaskulāras (KV) nāves, miokarda infarkta (MI) vai insulta profilaksē pacientiem ar nesenu AKS (miokarda infarktu ar ST pacēlumu [STPMI], miokarda infarktu bez ST pacēluma [BSTPMI] vai nestabilu stenokardiju [NS]. Pivotālā, dubultmaskētā ATLAS ACS 2 TIMI 51 pētījumā, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, 15 526 pacienti tika iekļauti vienā no trīs ārstēšanas grupām: rivaroksabans 2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā, 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā, vienlaicīgi ar ASS monoterapijā vai arī ASS kopā ar tiēnpiridīnu (klopidogrelu vai tiklopidīnu). Par 55 gadiem jaunākiem pacientiem ar AKS anamnēzē vajadzēja būt vai nu cukura diabētam, vai MI. Ārstēšanas laika mediāna bija 13 mēneši un kopējais ārstēšanas ilgums bija gandrīz 3 gadi. 93,2 % pacientu kā papildu terapiju saņēma ASS kopā ar tiēnpiridīnu un 6,8 % pacientu saņēma tikai ASS. No pacientiem, kuri saņēma divu antiagregantu terapiju, 98,8 % saņēma klopidogrelu, 0,9 % saņēma tiklopidīnu un 0,3 % saņēma prasugrelu.
Pirmo rivaroksabana devu pacienti saņēma ne ātrāk kā 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un līdz 7 dienām (vidēji pēc 4,7 dienām) pēc iestāšanās stacionārā, bet pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma, tai skaitā revaskularizācijas procedūras, stabilizācijas un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

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

Salīdzinājumā ar placebo rivaroksabans būtiski samazināja primārā saliktā mērķa kritērija – KV nāves, MI vai insulta - sastopamību. Ieguvums tika panākts ar KV nāves un MI biežuma samazināšanos un jau agrīni parādījās kā stabils ārstēšanas efekts visā terapijas laikā (skatīt 4. tabulu un 1. attēlu). Būtiski samazinājās arī pirmā sekundārā mērķa kritērija (jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults) sastopamība. Papildus veiktā retrospektīvā analīzē konstatēja nomināli ticamu stenta trombozes sastopamības samazināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 4. tabulu). Galvenā drošuma iznākuma (nekoronārās artērijas šuntēšanas (KAŠ) TIMI masīvas asiņošanas) sastopamības biežums bija lielāks pacientiem rivaroksabana grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā (skatīt 6. tabulu). Tomēr rivaroksabana un placebo grupā līdzvērtīgi bieži konstatēja letālus asiņošanas gadījumus, hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropu līdzekļu ievadīšana, un ķirurģisku iejaukšanos asiņošanas novēršanai.

5. tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kuriem tika veiktaperkutāna koronārā intervence (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Drošuma rezultāti šajā apakšgrupā pacientiem, kuriem tika veikta PCI, tika salīdzināti ar vispārējiem drošuma rezultātiem.

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

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

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu[a)]** |
|---|---|

| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5114 n(%)<br>Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība[b)]** | **Placebo N=5113 n(%)** |
|---|---|---|
| Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults | 313 (6,1 %)<br>0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020* | 376 (7,4 %) |
| Jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016* | 386 (7,5 %) |
| Kardiovaskulāra nāve | 94 (1,8 %)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002** | 143 (2,8 %) |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 103 (2,0 %)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0 %) |
| MI | 205 (4,0 %)<br>0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5 %) |
| Insults | 46 (0,9 %)<br>1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8 %) |
| Stenta tromboze | 61 (1,2 %)<br>0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033** | 87 (1,7 %) |

a) modificēta ārstēt plānoto pacientu analīzes kopa (ārstēt plānoto pacientu kopējās analīzes par stenta trombozi kopa)

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

* statistiski pārāks

** nomināli ticams

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

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

a) modificēta ārstēt plānoto pacientu analīzes kopa (ārstēt plānoto pacientu kopējās analīzes par stenta trombozi kopa)

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

** nomināli ticams

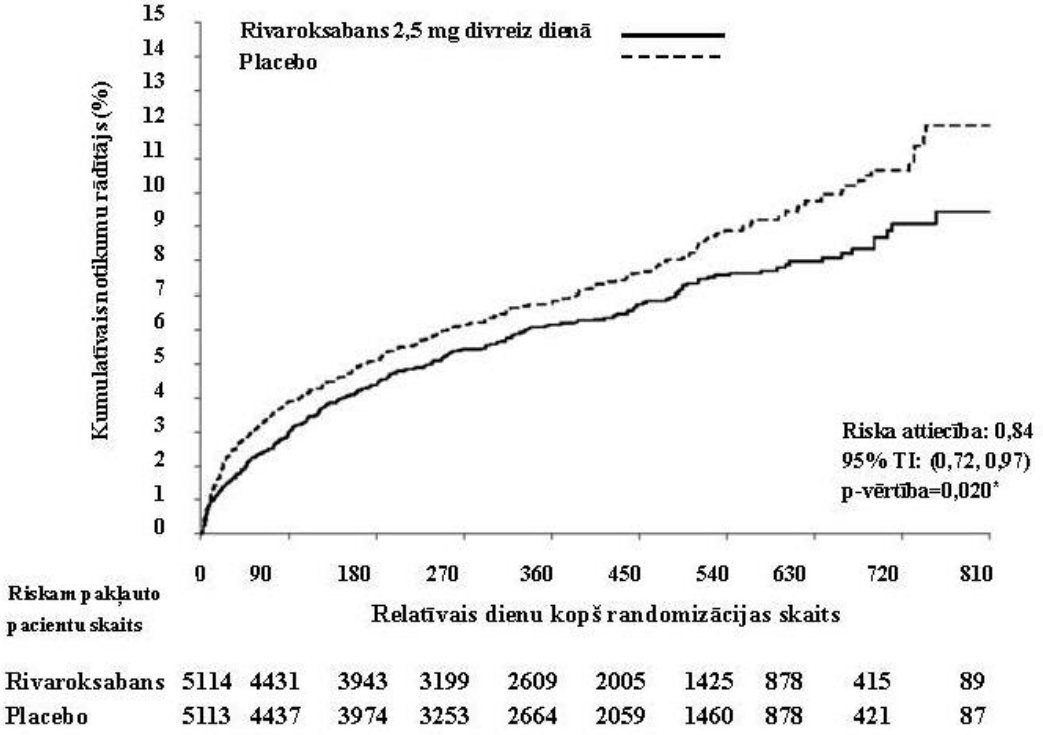
**6. tabula. Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu[a)]** |
|---|---|

| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5115 n(%) Riska attiecība (95 % TI) p-** | **Placebo N=5 125 n(%)** |
|---|---|---|
| Ne-KAŠ TIMI masīva asiņošana* | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001* | 19 (0,4 %) |
| Letāla asiņošana | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2 %) |
| Simptomātiska intrakraniāla hemorāģija | 14 (0,3 %)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hipotensija, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu ievadīšana | 3 (0,1 %) | 3 (0,1 %) |
| Ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai | 7 (0,1 %) | 9 (0,2 %) |
| 4 vai vairāk asins vienību pārliešana 48 stundu laikā | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu
b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība
* statistiski ticams

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




| Riskam pakļauto pacientu skaits | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rivaroksabans | 5114 | 4431 | 3943 | 3199 | 2609 | 2005 | 1425 | 878 | 415 | 89 |
| Placebo | 5113 | 4437 | 3974 | 3253 | 2664 | 2059 | 1460 | 878 | 421 | 87 |

*KAS/PAS*

III fāzes COMPASS pētījumā (27 395 pacienti, 78,0% vīriešu, 22,0% sieviešu) tika demonstrēta rivaroksabana efektivitāte un drošums KV nāves, MI un insulta (salikts kritērijs) profilaksē pacientiem ar KAS vai simptomātisku PAS, kuriem ir augsts išēmisku notikumu risks. Pacientu novērošanas laika mediāna bija 23 mēneši, maksimāli 3,9 gadi.

Pacienti, kuriem nebija nepieciešams nepārtraukti turpināt protonu sūkņa inhibitora lietošanu, tika iekļauti pantoprazola vai placebo terapijas grupās pēc nejaušības principa. Pēc tam visi pacienti, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, tika sadalīti vairākās grupās, lai lietotu 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā/ASS 100 mg vienu reizi dienā, 5 mg rivaroksabana divas reizes dienā, tikai 100 mg ASS vienu reizi dienā un attiecīgos placebo.

Pacientiem ar KAS bija vairāku asinsvadu KAS un/vai MI anamnēzē. Pacientiem vecumā < 65 gadiem iekļaušanas kritēriji ietvēra aterosklerozi vismaz divos asinsvadu baseinos vai vismaz divus papildu kardiovaskulārā riska faktorus.

Pacientiem ar PAS anamnēzē bija invazīva iejaukšanās artēriju slimības dēļ, piemēram, šuntēšanas operācija, perkutāna transluminăla angioplastija vai ekstremitātes vai pēdas amputācija artēriju slimības dēļ vai intermitējošas mijklibošanas klīniskā aina ar potītes/brahiālo indeksu < 0,90 un/vai nozīmīga perifēro artēriju stenoze, miega artērijas revaskularizācijas procedūra anamnēzē vai asimptomātiska miega artērijas stenoze ≥ 50%.

Izslēgšanas kritēriji ietvēra nepieciešamību saņemt duālu antiagregantu terapiju vai ārstēšanu ar citu ne-ASS antiagregantu vai iekšķīgi lietojamu antikoagulantu, pacientus ar augstu asiņošanas risku vai sirds mazspēju ar izsviedes frakciju < 30% vai III vai IV funkcionālo klasi saskaņā ar Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikāciju, vai išēmisku, nelakunāru insultu pirms 1 mēneša anamnēzē vai jebkad pārciestu hemorāģisku vai lakunāru insultu.

Ārstēšana ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā bija pārāka par 100 mg ASS lietošanu monoterapijā primārā saliktā iznākuma kritērija – KV nāves, MI, insulta – samazināšanā (skatīt 7. tabulu un 2. attēlu).

Tika novērota nozīmīga primārā drošuma iznākuma (smagas asiņošanas gadījumi saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju) palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabana 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai 100 mg ASS dienā (skatīt 8. tabulu).
Vērtējot primāro efektivitātes iznākumu attiecībā uz ieguvumu pēc rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, novērotā riska attiecība bija 0,89 (95% TI 0,7-1,1) pacientiem vecumā ≥75 gadiem (biežums: 6,3 % *vs* 7,0%) un 0,70 (95% TI 0,6-0,8) pacientiem vecumā < 75 gadiem (3,6% *vs* 5,0%). Vērtējot smagu asiņošanu saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju, novēroja riska palielināšanos, ko atspoguļo riska attiecība 2,12 (95% TI 1,5-3,0), pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem (5,2% *vs* 2,5%) un 1,53 (95% TI 1,2-1,9) pacientiem vecumā < 75 gadiem (2,6% *vs* 1,7%).

Pantoprazola 40 mg lietošana vienu reizi dienā papildus antitrombotiskām pētījuma zālēm pacientiem, kuriem klīniski nav nepieciešami protonu sūkņa inhibitori, neuzrādīja ieguvumu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas notikumu (t.i., kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanas, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas čūlas vai kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas obstrukcijas vai perforācijas) profilaksē; notikumu biežums kuņģazarnu trakta augšējā daļā bija 0,39 / 100 pacienta gadiem pantoprazola 40 mg vienu reizi dienā grupā un 0,40 / 100 pacienta gadiem placebo vienu reizi dienā grupā.

**7. tabula. Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar KAS/PAS[a)]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg 2xd kombinācijā ar ASS 100 mg reizi dienā** N=9152 | | **ASS 100 mg 1xd** N=9126 | | | |
| | **Pacienti ar notikumiem** | **KM %** | **Pacienti ar notikumiem** | **KM %** | **Riska attiecība (95% TI)** | **p vērtība[b)]** |
| Insults, MI vai KV nāve | 379 (4,1%) | 5,20% | 496 (5,4%) | 7,17% | 0,76 (0,66;0,86) | p = 0,00004* |
| - Insults | 83 (0,9%) | 1,17% | 142 (1,6%) | 2,23% | 0,58 (0,44;0,76) | p = 0,00006 |
| - MI | 178 (1,9%) | 2,46% | 205 (2,2%) | 2,94% | 0,86 (0,70;1,05) | p = 0,14458 |
| - KV nāve | 160 (1,7%) | 2,19% | 203 (2,2%) | 2,88% | 0,78 (0,64;0,96) | p = 0,02053 |
| | | | | | | |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 313 (3,4%) | 4,50% | 378 (4,1%) | 5,57% | 0,82 (0,71;0,96) | |
| Akūta ekstremitātes išēmija | 22 (0,2%) | 0,27% | 40 (0,4%) | 0,60% | 0,55 (0,32;0,92) | |

a) ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze
b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība
* Primārā efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.
2xd: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; KM %: Kaplāna-Meijera analīze par kumulatīvo saslimstības risku pēc 900 dienām; KV: kardiovaskulāra; MI: miokarda infarkts; 1xd: vienu reizi dienā

**8. tabula. Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS**

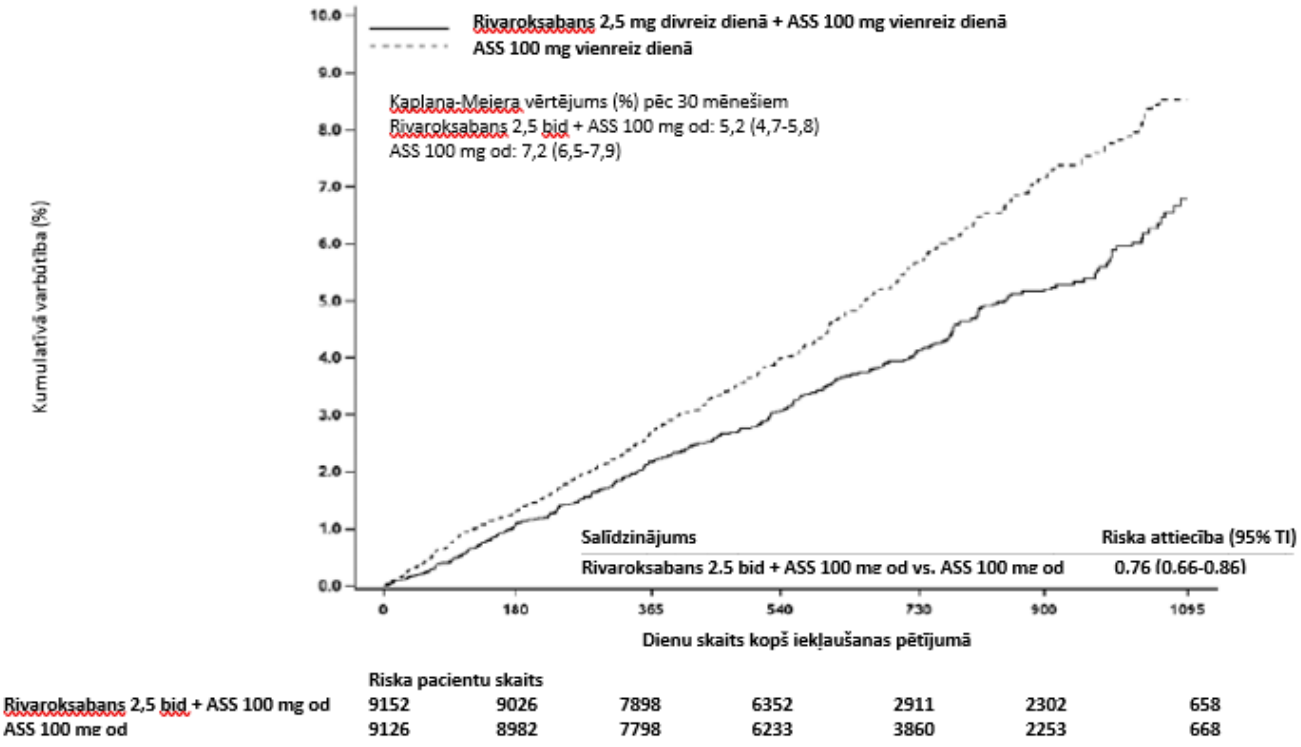
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar KAS/PAS [a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg 2xd kombinācijā ar ASS 100 mg 1xd, N=9152 n (kum. risks %)** | **ASS 100 mg 1xd N=9126 n (kum. risks %)** | **Riska attiecība (95 % TI) p vērtība[b)]** |
| Smaga asiņošana saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju | 288 (3,9%) | 170 (2,5%) | 1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001 |
| - Letāla asiņošana | 15 (0,2%) | 10 (0,2%) | 1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164 |
| - Simptomātiska asiņošana kritiski svarīgā orgānā (neletāla) | 63 (0,9%) | 49 (0,7%) | 1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679 |
| - Asiņošana operācijas vietā, kas prasa atkārtotu ķirurģisku iejaukšanos (neletāla, ne kritiski svarīgā orgānā) | 10 (0,1%) | 8 (0,1%) | 1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119 |
| - Asiņošana, kurai nepieciešama hospitalizācija (neletāla, ne kritiski svarīgā orgānā, nav nepieciešama atkārtota ķirurģiska iejaukšanās) | 208 (2,9%) | 109 (1,6%) | 1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001 |
| - Ar nakšņošanu | 172 (2,3%) | 90 (1,3%) | 1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001 |
| - Bez nakšņošanas | 36 (0,5%) | 21 (0,3%) | 1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983 |
| Smaga kuņģa-zarnu trakta asiņošana | 140 (2,0%) | 65 (1,1%) | 2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001 |
| Smaga intrakraniāla asiņošana | 28 (0,4%) | 24 (0,3%) | 1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858 |

a) ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze

b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

2xd: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; Kum. risks: kumulatīvais saslimstības risks (Kaplāna-Meijera analīze) pēc 30 mēnešiem; ISTH: Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība; 1xd: vienu reizi dienā

**2. attēls. Laiks līdz primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (insults, miokarda infarkts vai kardiovaskulāra nāve) pētījumā COMPASS**




bid: divas reizes dienā; od: vienu reizi dienā; TI: ticamības intervāls

Pacienti pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ

Pivotālā III fāzes dubultmaskētā VOYAGER PAD pētījumā 6 564 pacienti pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām antiagregantu terapijas grupām: 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā vai ASS 100 mg vienu reizi dienā, izmantojot attiecību 1: 1. Pacientiem tika atļauts papildus saņemt klopidogrela standarta devu vienu reizi dienā līdz 6 mēnešiem. Pētījuma mērķis bija pierādīt rivaroksabana kombinācijā ar ASS efektivitāti un drošumu miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas vai vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas novēršanai pacientiem pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ. Tika iekļauti pacienti ≥ 50 gadu vecumā ar dokumentētu vidēji smagu vai smagu simptomātisku apakšējās ekstremitātes aterosklerotisku PAS, par ko liecināja visi turpmāk minētie rādītāji: klīniskie (t.i., funkcionāli ierobežojumi), anatomiskie (t.i., PAS radioloģiski pierādījumi distāli no iegurņa ārējās artērijas) un hemodinamiskie (potītes brahiālais indekss [PBI] ≤ 0,80 vai kāju pirksta brahiālais indekss [KPBI] ≤ 0,60 pacientiem bez iepriekšējas ekstremitātes revaskularizācijas vai PBI ≤ 0,85 vai KPBI ≤ 0,65 pacientiem ar iepriekšēju ekstremitātes revaskularizāciju). Pacienti, kuriem bija nepieciešama duāla antiagregantu terapija > 6 mēneši, vai jebkura papildu antiagregantu terapija, izņemot ASS un klopidogrelu, vai perorāla antikoagulantu terapija, kā arī pacienti, kuriem anamnēzē bija intrakraniāla asiņošana, insults vai PIL, kā arī pacienti ar aGFĀ <15 ml/min, tika izslēgti no pētījuma.

Vidējais novērošanas laiks bija 24 mēneši, un maksimālais novērošanas laiks bija 4,1 gads. Iekļauto pacientu vidējais vecums bija 67 gadi, un 17 % pacientu bija vecāki par 75 gadiem. Mediānais laiks pēc indeksa revaskularizācijas procedūras līdz pētījuma terapijas uzsākšanai vispārējā populācijā bija

5 dienas (6 dienas pēc ķirurģiskās un 4 dienas pēc endovaskulārās revaskularizācijas, ieskaitot hibrīdās procedūras). Kopumā 53,0 % pacientu saņēma īslaicīgu klopidogrela pamatterapiju mediāno laika periodu 31 dienu. Saskaņā ar pētījuma protokolu pētījuma ārstēšanu varēja uzsākt, cik drīz vien iespējams, bet ne vēlāk kā 10 dienas pēc veiksmīgas kvalificējošas revaskularizācijas procedūras un hemostāzes nodrošināšanas. Ārstēšana ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā bija pārāka par ASS monoterapiju primārā saliktā iznākuma – miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas un vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas, – samazināšanā (skatīt 9. tabulu). Tika novērota primārā drošuma iznākuma – TIMI masīvas asiņošanas – gadījumu skaita palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu un ASS, bet letālu vai intrakraniālu asiņošanu skaits nepalielinājās (skatīt 10. tabulu).

Sekundārie efektivitātes iznākumi tika pārbaudīti iepriekš noteiktā hierarhiskā secībā (skatīt 9. tabulu).

**9. tabula. Efektivitātes rādītaji III fāzes pētījumā VOYAGER PAD**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ[a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od**<br>**N=3 286**<br>**n (kum. risks %)[c)]** | **ASS 100 mg od**<br>**N=3 278**<br>**n (kum. risk%)[c)]** | **Riska attiecība (95% TI)[d)]** |
| **Primārais efektivitātes iznākums[b)]** | **508 (15,5%)** | **584 (17,8%)** | **0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043[e)]*** |
| - MI | 131 (4,0%) | 148 (4,5%) | 0,88 (0,70; 1,12) |
| - Išēmisks insults | 71 (2,2%) | 82 (2,5%) | 0,87 (0,63; 1,19) |
| - KV nāve | 199 (6,1%) | 174 (5,3%) | 1,14 (0,93; 1,40) |
| - Akūta ekstremitātes išēmija [f)] | 155 (4,7%) | 227 (6,9%) | 0,67 (0,55; 0,82) |
| - Vaskulāras etioloģijas plaša amputācija | 103 (3,1%) | 115 (3,5%) | 0,89 (0,68; 1,16) |
| **Sekundārie efektivitātes iznākumi** | | | |
| Neplānota indeksa ekstremitātes revaskularizācija ekstremitātes išēmijas recidīva dēļ | 584 (17,8%) | 655 (20,0%) | 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140[e)]* |
| Hospitalizācija trombotiska rakstura koronāra vai perifēra notikuma dēļ (jebkura apakšējā ekstremitāte) | 262 (8,0%) | 356 (10,9%) | 0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001[e)]* |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 321 (9,8%) | 297 (9,1%) | 1,08 (0,92; 1,27) |
| VTE notikumi | 25 (0,8%) | 41 (1,3%) | 0,61 (0,37; 1,00) |

[a)] ārstēt plānoto pacientu kopa, primārā analīze; ICAC izvērtēta

[b)] salikts – MI, išēmisks insults, KV nāve (KV nāve un nezināmas etioloģijas nāve), AEI un vaskulāras etioloģijas plaša amputācija

[c)] tiek ņemts vērā tikai pirmais analizējamā iznākuma notikuma gadījums no pacienta datu apjoma

[d)] RA (95% TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksa proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

[e)] Vienpusējas p-vērtības pamatā ir *log-rank* tests, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

[f)] akūta ekstremitātes išēmija tiek definēta kā pēkšņa būtiska ekstremitātes perfūzijas pasliktināšanās vai nu ar jaunu pulsa deficītu, vai arī nepieciešamību veikt terapeitisku iejaukšanos (t.i., trombolīze vai trombektomija, vai steidzama revaskularizācija), kurai nepieciešama hospitalizācija.

* Efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.

AEI: akūta ekstremitātes išēmija; bid: divas reizes dienā; od: vienu reizi dienā; TI: ticamības intervāls; MI: miokarda infarkts; KV: kardiovaskulārs; ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja (*Independent Clinical Adjudication Committee*)

**10 tabula. Drošuma rādītāji III fazes pētījumā VOYAGER PAD**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ[a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od**<br>**N=3 256**<br>**n (kum. risk%)[b)]** | **ASS 100 mg od**<br>**N=3 248**<br>**n (kum. risk%)[b)]** | **Riska attiecība (95% CI)[c)]**<br>**p-vērtība[d)]** |
| Masīva asiņošana saskaņā ar TIMI klasifikāciju (KAŠ/bez KAŠ) | 62 (1,9%) | 44 (1,4%) | 1,43 (0,97; 2,10)<br>p = 0,0695 |
| - Letāla asiņošana | 6 (0,2%) | 6 (0,2%) | 1,02 (0,33; 3,15) |
| - Intrakraniāla asiņošana | 13 (0,4%) | 17 (0,5%) | 0,78 (0,38; 1,61) |
| - Atklāta asinošana, kas saistīta ar Hb samazināšanos ≥ 5 g/dL / Hct samazināšanos ≥ 15% | 46 (1,4%) | 24 (0,7%) | 1,94 (1,18; 3,17) |
| Masīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju | 140 (4,3%) | 100 (3,1%) | 1,42 (1,10; 1,84)<br>p = 0,0068 |
| - Letāla asiņošana | 6 (0,2%) | 8 (0,2%) | 0,76 (0,26; 2,19) |
| - Neletāla asiņošana kritiski svarīgos orgānos | 29 (0,9%) | 26 (0,8%) | 1,14 (0,67; 1,93) |
| Klīniski nozīmīga, nemasīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju | 246 (7,6%) | 139 (4,3%) | 1,81 (1,47; 2,23) |

[a)] Drošuma analīzes kopa (visi randomizētie pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu), ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja

[b)] n = pacientu skaits ar blakusparādībām, N = riskam pakļauto pacientu skaits, % = 100 * n/N, n/100p-gadi = to pacientu skaita attiecība, kuriem tika novērotas blakusparādības / kumulatīvais riskam pakļautais laiks

[c)] RA (95 % TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksa proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

[e)] Divpusējā p-vērtība aprēķināta, par pamatu izmantojot *log-rank* testu, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

KAS ar sirds mazspēju

**COMMANDER HF** pētījumā tika iekļauti 5022 pacienti ar sirds mazspēju un nozīmīgu koronāro artēriju slimību (KAS) pēc hospitalizācijas sakarā ar dekompensētu sirds mazspēju (SM), kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām terapijas grupām: 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā (N = 2507) vai atbilstošā placebo grupā (N = 2515). Kopējā terapijas ilguma mediāna bija 504 dienas. Pacientiem bija jābūt simptomātiskai SM vismaz 3 mēnešus un kreisā kambara izsviedes frakcijai (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) ≤40% viena gada laikā pēc iesaistīšanas. Sākotnēji izsviedes frakcijas mediāna bija 34% (IQR: 28% - 38%) un 53% pacientu atbilda NYHA III vai IV klasei.

Primārā efektivitātes analīze (t.i., visu cēloņu izraisītas mirstības, MI vai insulta apvienojums) neliecināja par statistiski nozīmīgu atšķirību starp 2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā grupā un placebo grupā ar SM = 0,94 (95% TI 0,84 - 1,05), p = 0,270. Vērtējot visu cēloņu mirstību, nenovēroja atšķirību rivaroksabana un placebo grupā notikumu skaita ziņā (notikumu biežums 100 pacientgados: 11,41 *vs* 11,63, HR: 0,98; 95% TI: 0,87 līdz 1,10; p = 0,743). MI notikumu biežums 100 pacientgados (rivaroksabans *vs* placebo) bija 2,08 *vs* 2,52 (HR 0,83; 95% TI: 0,63 līdz 1,08; p = 0,165)

un insulta gadījumā notikumu biežums 100 pacientgados bija 1,08 *vs* 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 līdz 0,95; p = 0,023). Galveno drošuma iznākumu (t.i., letālas asiņošanas vai asiņošanas kritiskā vietā kombinācija ar paliekošas invaliditātes potenciālu) novēroja 18 (0,7%) pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā, un 23 (0,9%) pacientiem placebo grupā (HR = 0,80; 95% TI 0,43 - 1,49; p = 0,484). Rivaroksabana grupā, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs ISTH masīvas asiņošanas pieaugums (notikuma biežums 100 pacientgados: 2,04 *vs* 1,21, HR 1,68; 95% TI: 1,18 līdz 2,39; p = 0,003).
Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju COMPASS pētījuma apakšgrupas terapijas efektivitāte bija līdzīga visai pētījuma populācijai (skatīt apakšpunktu par KAS/PAS).

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu
Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar maskēšanu apstiprinātu mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē bija tromboze un diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāvēja 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 pārtrauca priekšlaicīgi, pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas notikumi radās 12% pacientu, kuri bija randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana radās 4 pacientiem (7 %) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Rivaroksabans uzsūcas ātri, un maksimālā koncentrācija ($C_{max}$) tiek sasniegta 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas.
Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tablešu uzsūkšanās pēc ikšķīgas lietošanas ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80 - 100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/sāta stāvoklī. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai $C_{max}$. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
Rivaroksabana farmakokinētiskā darbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama šķīšanas dēļ ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas.
Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar 30 % līdz 40 % atšķirībām (CV %) dažādiem cilvēkiem.
Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29 % un $C_{max}$ samazināšanās par 56 % salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija samazinās vēl vairāk. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.
Zāļu biopieejamība (AUC un $C_{max}$) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu, vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāls devai, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

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

Biotransformācija un eliminācija
Apmēram 2/3 rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvā nieru sekrēcijā.
Rivaroksabans metabolizē CYP3A4, CYP2J2 un tiem metabolizēts neatkarīgi no CYP. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).
Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo eliminmāciju. Rivaroksabana terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem, bet gados vecākiem cilvēkiem terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām.

Īpašas populācijas
*Dzimums*
Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

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

*Dažādas ķermeņa masas kategorijas*
Ekstremālai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Etniskās atšķirības*
Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, latīņamerikāņu, japāņu vai ķīniešu izcelsmes pacientiem.

*Aknu darbības traucējumi*
Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh* A pakāpe) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabana AUC pieaugums vidēji 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh* B pakāpe) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītās vielas AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem bija arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.
Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; līdzīgi PT pagarināšanās bija 2,1 reizes lielāka. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā 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 klasificēta kā *Child Pugh* B un C pakāpe

(skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*
Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, kas noteikta pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. 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 attiecīgi 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 pieauga attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pieauga attiecīgi 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.
Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabanu varētu izvadīt dialīzes ceļā.
Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība
Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) vērtēta, lietojot 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 lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, atskaites PT bija aptuveni 13 s un slīpne ap 3 līdz 4 s/(100 µg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselām pētāmām personām.

Pediatriskā populācija
Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem AKS un KAS/PAS indikācijām, nav pierādīta.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti un juvenīlu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.
Efekti, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem iedarbības līmeņiem žurkām novēroja paaugstinātu IgG un IgA līmeni plazmā.
Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem 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 (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

# 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## 6.1. Palīgvielu saraksts

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

Tabletes apvalks
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/alumīnija blisteros.

Iepakojuma lielums: 20, 28, 56, 100, 168 vai 196 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 2,5 mg tablešu lietošanas tūlītēja enterālā barošana nav nepieciešama.

# 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10

Dolní Měcholupy
Čehija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Reģ.nr. 20-0001

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 17. janvāris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024