

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xanirva 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 216,6 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Sarkanbrūna, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (diametrs apmēram 10,5 mm) ar iespaidumu „20” vienā pusē un gluda otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

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

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

Pediatriskā populācija

Venozās trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu lielāku par 50 kg pēc vismaz 5 dienu sākotnējas parenterālo antikoagulantu terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar Xanirva 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, kad ta sir pamanīts, bet vienīgi tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, pacientam jāizlaiž aizmirstās devas lietošana un nākamā deva jālieto kā parakstīts. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņošana ar Xanirva

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksie:
KVA terapija jāpārtrauc un Xanirva terapija jāuzsāk, kad INR (INR- *International Normalised Ratio*) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE terapija un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatrikās populācijas pacientiem: KVA terapija jāpārtrauc un Xanirva terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Xanirva nomaiņošana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Ja pacientiem Xanirva terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Terapijas nomaiņas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Xanirva, gan KVA, INR nedrīkst noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās 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 lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikās populācijas pacienti

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

Parenterālo antikoagulantu nomaiņošana ar Xanirva

Pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Xanirva lietošana 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Xanirva nomaiņošana ar parenterāliem antikoagulantiem

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie:

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

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtējais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šādā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

Pediatriskā populācija

- Bērni un pusaudži ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums $50 - \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): 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 $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): rivaroksabana lietošana nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. 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). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Pacientiem, kuriem var būt nepieciešama kardioversija, drīkst uzsākt Xanirva terapiju vai turpināt tā lietošanu. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, transezofageālās ehokardiogrammas (TEE) vadītai kardioversijai Xanirva terapija jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms kardioversijas jālūdz sniegt apstiprinājumu, ka Xanirva ir ticis lietots atbilstoši rekomendācijām. Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju un nosakot tās ilgumu, jāņem vērā vispāratzītas vadlīnijas par antikoagulantu lietošanas rekomendācijām pacientiem, kuri saņem kardioversiju.

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

Nav lielas pieredzes par samazinātas Xanirva devas -15 mg lietošanu vienu reizi dienā (vai 10 mg Xanirva vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min]) papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus, lai ārstētu pacientus 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*

Xanirva paredzēta iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 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. Pēc sasmalcinātas Xanirva 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāuzņem ēdiens.

Sasmalcinātu Xanirva tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu lielāku par 50 kg

Xanirva paredzēts iekšķīgai 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 rivaroksabanu saturošas zāles granulu veidā iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams saņemt 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 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. 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 varikozs, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuksu u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu, 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).

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto 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 gļotādu asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. 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. 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).

Pediatriskā populācija

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

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem 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 jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Tā kā klīniskie dati nav pieejami, Xanirva 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

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). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP 3A4 un P-gp inhibitoriem. (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna 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. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams 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 atvēršanas slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

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

Pacientiem ar ļaundabīgiem 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. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans 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 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/transitorā išēmiska lēkme (TIL).

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

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

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. 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. Nav klīniskās pieredzes par rivaroksabana 15 mg vai 20 mg lietošanu šādos gadījumos.

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. Tomēr precīzs laiks, kurā ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, katram pacientam nav zināms un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Pamatojoties uz vispārīgajiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz 2 reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pieaugušajiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

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

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xanirva 20 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu.

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

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

Gados vecāki pacienti

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

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: reakcijas 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 20 mg satur laktozi un nātriju.

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

Zāļu mijiedarbības apjoms pediatriiskajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par

mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatrikās populācijas pacientiem.

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, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šīs zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 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 rivaroksabana 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 rivaroksabana 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) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm 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).

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

Antikoagulanti

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

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt 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 atbilde var būt vairāk izteikta. Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asinesteces 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 K vitamīna antagonista varfarīna (INR no 2,0 līdz 3,0) terapiju ar rivaroksabanu (20 mg) vai rivaroksabana (20 mg) terapiju ar varfarīnu (INR no 2,0 līdz 3,0), var novērot vairāk nekā summējošu protrombīna laika/INR (neoplastīns) vērtības pieaugumu (atsevišķiem pacientiem var novērot INR vērtības līdz 12), bet ietekme uz aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu ir summējoša.

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

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana C_{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 arī 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.

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 ir pierādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xanirva ir kontrindicēta 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 nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xanirva ir kontrindicēta krūts barošanas

periodā (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 ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rivaroksabanam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā sinkope (biežums: retāk) un reibonis (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 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula. III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās popukācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse slimieņiem ar diagnozi	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 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 akūta koronārā sindroma (AKS)	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopidoģrelu 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 mēneši

*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 pieaugušiem un pediatrikās 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	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 terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem ir apkopots 3. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ($\geq 1/10$);
 bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
 retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
 reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
 ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
 nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

3. tabula. Visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā*, kā arī divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumos pediatriiskās populācijas pacientiem

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
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 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, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta	Aknu darbības	Dzelte,		

transamināžu koncentrācija	traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	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/toksis kā 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		Vaskulāra		

procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		pseidoaneirisma ^C		
---	--	------------------------------	--	--

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 (iespējams arī letāls iznākums) var mainīties atkarībā no asiņošanas vietas, apjoma un asiņošanas un/vai anēmijas pakāpes (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju.

Tādejādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (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 ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot rivaroksabanu, ziņots par 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.

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. Tādejādi 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 novērs turpmāku vidējās iedarbības plazmā pieaugumu pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devas, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskās darbības antagonists, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (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 ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir apmēram 5 līdz 13 stundas. 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, šķidrumu aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskās 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 pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem 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 gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulācijas efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronekābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav pieredzes par šo vielu lietošanu bērniem, 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, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna

veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktīvetais 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 (*International Normalised Ratio* -Starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

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

Viszemākajā koncentrācijā pirms nākamās devas lietošanas (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sekundēm un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sekundēm.

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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-activated partial thromboplastin time) un HepTest ir rādītāji, kas arī palielinās atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos 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 neoplastīna 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 ātriju fibrilāciju

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

Pivotālā, dubultmaskētā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 -

49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Terapijas ilguma mediāna bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

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

Rivaroksabans bija līdzvērtīgs varfarīnam, vērtējot primārā saliktā mērķa kritēriju: insultu un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumus. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija radās 188 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu (1,71 % gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (risks attiecībā (HR) 0,79; TI 95 %, 0,66-0,96; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam).

Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja ārstēt plānoto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, primārie notikumi bija 269 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kuri lietoja varfarīnu (2,24 % gadā) (risks attiecībā 0,88; TI 95 %, 0,74 – 1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam, $p = 0,117$ pārākumam). Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā.

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

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 5. tabulu).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

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

5. tabula. Drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju ^{a)}		Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	
Masīva un klīniski būtiska nemasīva asiņošana	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Masīva asiņošana	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
- Nāve asiņošanas dēļ*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
- 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
- Hemoglobīna samazināšanās*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
- 2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai pilnasiņu transfūzija*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Klīniski būtiska nemasīva asiņošana	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Jebkādas etioloģijas mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu

* nomināli ticams

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā trombembolijas notikumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6 704 pacienti ar ne valvulāru ātriju fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne - centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē klīniskajā praksē.

XANTUS pētījumā vidējais CHADS₂ rādītājs bija 1,9 un HAS-BLED vidējais rādītājs bija 2,0, salīdzinot ar ROCKET AF pētījumu, kurā CHADS₂ un HAS-BLED bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Masīva asiņošana tika novērota 2,1 gadījumā uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 gadījumos uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu – 0,4 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

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

Pēcregistrācijas 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, multicentru, izpētes pētījumā ar maskētu rezultāta novērtējumu (X - VERT), tika iesaistīti 1504 pacienti (jau iepriekš ārstēti un vēl neārstēti ar perorāliem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika paredzēta kardioversija, salīdzināja rivaroksabanu un pielāgotas devas KVA (randomizācijas attiecība 2:1) kardiovaskulāru notikumu profilaksei. Tika izmantota transezofageālās ehokardiogrammas vadītas kardioversijas (1-5 dienas ilga terapija pirms tās) vai tradicionālās kardioversijas (vismaz trīs nedēļas ilga terapija pirms tās) stratēģija. Primāro efektivitātes rezultātu (visa veida insulti, tranzitora išēmiska lēkme, ne-CNS sistēmisks embolisms, miokarda infarkts (MI) un kardiovaskulāra nāve) novēroja 5 pacientiem (0,5 %) rivaroksabana grupā (n=978 pacienti) un 5 pacientiem (1,5 %) KVA grupā (n=492, RA 0,50; 95 % TI 0,15-1,73; modificēta ārstēt plānoto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācija).

Būtisku drošuma rezultātu (masīva asiņošana) novēroja 6 (0,6 %) un 4 (0,8 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabana grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RA 0,76; TI 95 % 0,21-2,67; drošuma populācija). Šis izpētes pētījums parādīja, ka efektivitāte un drošums rivaroksabana un KVA grupā kardioversijas gadījumā ir līdzvērtīgi.

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, multicentru pētījums (PIONEER AF-PCI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tika veikta PKI 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 klopidoģrels [vai alternatīvi P2Y12 inhibitori] kopā ar acetilsalicilskābi [ASS] mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus, kam sekoja rivaroksabans 15 mg (vai 10 mg devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 – 49 ml/min) vienu reizi dienā kopā ar ASS mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6, vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar ASS lietošana.

Primārais drošuma mērķa 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 (attiecīgi: 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). Sekundārais mērķa kritērijs (kardiovaskulāru notikumu: KV nāve, MI vai insults kopums) 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 notikumi) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika pētīti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apvienotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

Einstein DVT pētījumā 3449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā 4832 pacientiem 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 terapijai trīs nedēļas lietoja 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kuri bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus venozās trombembolijas terapiju atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

Einstein DVT, *PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai neletālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, neletālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

Einstein Choice tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai neletālu 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 neletālas PE saliktais kritērijs.

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

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas gadījumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas gadījumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

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

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši

	N = 1731	N = 1718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
- Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
- Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
- Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1 %)	0
- Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska nemasīva asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pārklājoties ar KVA un pēc tam to lietojot

* $p < 0,0001$ (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 līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p = 0,0026$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas gadījumi) tika ziņots ar riska attiecību 0,849 ((95 % TI: 0,633-1,139), nominālā p vērtība $p = 0,275$). INR vērtības bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63 % laika vidējam terapijas ilgumam 215 dienas un 57 %, 62 % un 65 % laika attiecīgi grupās ar plānoto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target INR* (mērķa INR ilgums) diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,082$).

Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (95 % TI: 0,277 - 1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas gadījumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas gadījumi) sastopamības biežums bija zemāks 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 simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas 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, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska nemasīva asiņošana	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Masīvas asiņošanas gadījumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pārklājoties ar KVA un pēc tam to lietojot

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 1,123 (0,749 – 1,684)

Tika veikta Einstein DVT un PE pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 8.tabulā).

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

Pētījuma populācija	8281 pacients ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4150	Enoksaparīns/KV A ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
- Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
- Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
- Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
- Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska nemasīva asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam KVA

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

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

Einstein Extension pētījumā (skatīt 9. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošuma iznākumu (masīvas asiņošanas gadījumi) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (masīvas vai klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas gadījumi) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

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

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
- Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
- Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
- Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Masīvas asiņošanas gadījumi	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klīniski būtiska nemasīva asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

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

Einstein Choice pētījumā (skatīt 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 rivaroksabanu 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	3396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā N=1107	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASA 100 mg vienu reizi dienā N=1131
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 gadījumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski būtiska nemasīva 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) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohortas pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota iepriekš definēta rezultātu atbilstības tendences analīze, bet atlikušie jaucējfaktori tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un nāves gadījumiem, neatkarīgi no etioloģijas, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % TI 0,54 - 1,54) un 0,51 (95 % TI 0,24 - 1,07).

Šie novērojumi klīniskajā praksē ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

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.

Sarp 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 zemāk 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	Rivaroksbans N=335*	Salīdzinošā terapija N=165*
Recidivējoša VTE (primārais efektivitātes iznākums)	4 (1,2%, 95% TI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% TI 1,2% – 6,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1,5%, 95% TI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% TI 1,6% – 7,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums + nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6,3%, 95% TI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% TI 7,3% – 17,4%)
Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 (38,2%, 95% TI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% TI 19,8% – 33,0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1,2%, 95% TI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% TI 2,0% – 8,4%)
Letāla vai ne-letāla plaušu embolija	1 (0,3%, 95% TI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% TI 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% TI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% TI 0,5% – 5,3%)
Masīva asiņošana	0 (0,0%, 95% TI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% TI 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 pediātriskajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediātriskajai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

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 kuriem 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 priekšlaicīgi pārtrauca 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 gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacienti, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem pieaugušajiem.

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

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes uzsūkšanās pēc iekšķīgas 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} .

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

Rivaroksabana farmakokinētiskā darbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabana tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama šķīšanas dēļ ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu.

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 ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrums ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāls devai, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk 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 20 mg tabletes jālieto barošanas laikā vai kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pieaugušajiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92 % līdz 95 %, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izsklides 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 no 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 ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvā nieru sekrēcijā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz in vitro pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts 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 elimināciju.

Rivaroksabana terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem, bet gados vecākiem cilvēkiem terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas.

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 ($t_{R1/2R}$) 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 ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un renālo klīrensu. Nav nepieciešama devas pielāgošana.

Dažāda ķermeņa masas kategorijas

Pieaugušajiem ekstremālai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas 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, afroamerikāņu, latīņamerikāņu, japāņu vai ķīniešu izcelsmes 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 pediatriko populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā Child Pugh A pakāpe) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabana AUC pieauga 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 veselīgiem 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 veselīgiem 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).

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, ko noteica ar 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 veselīgiem 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 jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem 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, kas saņēma rivaroksabanu akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozētā intervāla) 2 – 4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

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.c.		
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 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 ir vislabāk redzama, izmantojot Emax modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata PT bija aptuveni 13 s un slīpne ap 3 līdz 4 s/(100 µg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselām pētāmajām 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, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un juvenilo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efeki, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem ekspozīcijas 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.

Rivaroksabana iedarbību pārbaudīja žurku mazuliem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas, uzrādot no devas neatkarīgas uzrādot no devas neatkarīgas asinošanas palielināšanos smadzeņu garozas insulārajā daļā. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

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
Sarkanais 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 folijas blisteros.

Iepakojuma lielums: 10, 14, 28, 30, 50, 98 un 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 pārbaudot, 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 sasmalcinātu rivaroksabana 20 mg tablešu lietošanas, tūlītēji jāseko enterālai barošanai.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Reģ.nr.: 20-0004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 17. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024