

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerdoxo 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Brūngansarkanas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iegravētu zīmi 10 vienā tabletes pusē.

Izmēri: diametrs aptuveni 6,5 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

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

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

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

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

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

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Xerdoxo 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Xerdoxo 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 Xerdoxo jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Xerdoxo 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 Xerdoxo jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņošana ar Xerdoxo

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

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

Xerdoxo nomaiņošana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

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

Parenterālo antikoagulantu nomaiņošana ar Xerdoxo

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Xerdoxo terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā iepļānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulmasas heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza

nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Xerdoxo nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

- VTE profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija, kuriem ir viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei, pacientiem, kuriem ir viegli izteikti nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji izteiktiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabāna 10 mg tablešu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Xerdoxo 10 mg tabletes nav ieteicamas lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Xerdoxo paredzēts iekšķīgai lietošanai.

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

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Xerdoxo tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatranu eteksilātu, apiksabanu u.tml.), izņemot īpašos gadījumos, 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 cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

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

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi tiek atzīts, ka papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem Xerdoxo VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas to var panākt, veicot pacientu regulāru fizikālo izmeklēšanu, kā arī rūpīgu operācijas brūču drenēšanās novērošanu un periodisku hemoglobīna līmeņa analīzi. Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) vai trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabāns piesardzīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem 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 vienlaicīgi 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 rivaroksabāna terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

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

Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Xerdoxo.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), ieskaitot rivaroksabānu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC

var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Gūžas kaula lūzuma operācija

Nav bijuši intervences klīniskie pētījumi par rivaroksabāna drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas kaula lūzuma operācija.

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

Xerdoxo nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija, jo rivaoksabāna 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.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabāna antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc pēdējās rivaroksabāna lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām, lai izņemtu epidurālo katetru. Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabāna devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabāna lietošana jāatliek uz 24 stundām.

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

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xerdoxo 10 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki cilvēki

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

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabāna 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 sākšanās lielākajā daļā gadījumu novērota pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Rivaroksabāna lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās pirmie nopietnie izsitumi uz ādas (piemēram, izsitumi kļūst lielāki, intensīvāki un/vai veidojas pūslīši), vai parādās kāda cita paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar gļotādas bojājumu.

Informācija par palīgvielām

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabāna eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabāna 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 rivaroksabāna 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 rivaroksabāna 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 viegli izteiktiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar mēreni izteiktiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Tā kā ir ierobežota klīnisko datu pieejamība, vajadzētu izvairīties no rivaroksabāna vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabāna (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna 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 rivaroksabāna (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta.

Pēc rivaroksabāna 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 rivaroksabānu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabāna Cthrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabāna lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabāns minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabāna 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 rivaroksabānu 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. Rivaroksabāns arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

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

Laboratorijas rādītāji

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda

reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xerdoxo ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabāns šķērso placentu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabāna terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabāna drošums tika izvērtēts trīspadsmit pivotālos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā piedalījās 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos, kuri lietoja rivaroksabānu.

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

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3 997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonālas embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6 790	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg	21 mēnesis
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	329	Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis

Kardiovaskulāras nāves un MI profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā ar ASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3 256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabāna devu.

**Pētījumā VOYAGER PAD

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

2. tabula: Asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikās populācijās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu 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 medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6% pacientu	2,1% pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23% pacientu	1,6% pacientu
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	28 gadījumi 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 rivaroksabāna 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

Rivaroksabāna lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums pieaugušajiem un pediatrikās populācijās pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā:

ļoti bieži ($\geq 1/10$),

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

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

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

ļoti reti ($< 1/10\,000$),

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula: Visas nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušajiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā* un divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumos pediatrikās populācijas pacientiem

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā tūska		Anafilaktiska s 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, asins atklepošana			Eozinofīla pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts		

		(tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā	Nātrene		Sτίvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspiešanas (<i>compartment</i>) 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 vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināta LDH koncentrācija ^A , paaugstināta lipāzes koncentrācija ^A , paaugstināta amilāzes koncentrācija ^A			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanērisma ^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 kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas 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 rivaroksabāna lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”).

Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu “Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana.

Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabāna devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

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

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

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

anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabānu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabāna antikoagulanta aktivitāti. Ir ierobežoti dati par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabānu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabānu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabānu nevar izdalīt 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

Rivaroksabāns 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. Rivaroksabāna trombīna (aktivētais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabāna farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n=22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti - 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību.

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

Visos trīs III fāzes pētījumos (skatīt 4. tabulu) rivaroksabāns ievērojami samazināja kopējo VTE (jebkura venogrāfiski konstatēta vai simptomātiska DVT, neletāla PE un nāve) biežumu un nozīmīgu VTE (proksimāla DVT, nefatāla PE un VTE-saistīta nāve) biežumu, kas ir pirms tam noteiktie primārās un sekundārās efektivitātes beigu punkti. Visos trīs pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DVT, nefatāla PE, VTE-saistīta nāve) biežums bija zemāks pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma enoksaparīnu.

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Pētījuma populācija	4541 pacients pēc totālas gūžas locītavas endoprotezēšanas operācijas			2509 pacients pēc totālas ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas			2531 pacients pēc totālas ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas		
Ārstēšanas devas un lietošanas ilgums pēc operācijas	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	p	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	p	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	p
Kopējais VTE gadījumu skaits	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Nozīmīga VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Simptomātiska VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Nozīmīga asiņošana	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

Papildus III fāzes RECORD pētījuma programmai 17 413 pacientiem, kuriem tika veikta plaša ortopēdiska gūžas vai ceļa operācija, tika veikts pēcreģistrācijas, neintervences, atklāta tipa kohortas pētījums (XAMOS), kurā salīdzināja rivaroksabānu ar citiem farmakoloģiskajiem tromboprolifakses līdzekļiem (standarta aprūpi) reālā dzīves situācijā. Simptomātisku VTE novēroja 57 (0,6 %) pacientiem rivaroksabāna grupā (n=8778) un 88 (1,0 %) pacientiem standarta aprūpes grupā (n=8635, riska attiecība 0,63; TI 95 %, 0,43 – 0,91); droša populācija). Spēcīgu asiņošanu novēroja 35 (0,4 %)

un 29 (0,3 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabāna un standarta aprūpes grupā (risika attiecība 1,10; TI 95 %, 0,67-1,80). Tādējādi rezultāti bija atbilstoši pivotālos, randomizētos pētījumos iegūtiem rezultātiem.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

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

Einstein DVT pētījumā 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 rivaroksabāna divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā atzinuma.

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabāna 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija priekš un papildus 6 vai 12 mēnešiem pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 venozās trombembolijas terapijas mēnešus atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena).

Rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabānu 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DVT pētījumā (skatīt 5. tabulu) rivaroksabāns demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p < 0,0001$ (līdzvērtīguma tests); risika attiecība: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabāna grupā, risika attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47-0,95, nominālā p vērtība $p = 0,027$). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1 % un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši.

Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,932$). Augstākajā tercīlē, salīdzinot ar centru, riska attiecība rivaroksabānam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95%: 0,35-1,35).

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

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

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši 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) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

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

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

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

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE
---------------------	---

Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{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) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

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

7. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopotā analīze

Pētījuma populācija	8281 pacients ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4150	Enoksaparīns/K VAb) 3, 6 vai 12 mēneši N = 4131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 ($<0,1$ %)	2 ($<0,1$ %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Masīvas asiņošanas gadījumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

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

Einstein Extension pētījumā (skatīt 8. tabulu) rivaroksabāns bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošuma iznākumu (masīvas asiņošanas notikumi) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (masīvas vai klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas notikumi) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

8. 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	Rivaroksabāns ^{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 ne-masīva asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā

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

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

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

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā N=1107	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā N=1127	ASS 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,	19	18	56

insults, vai ne- CNS sistēmiska embolija	(1,7 %)	(1,6 %)	(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) rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5 142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabāna ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabāna grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabāna un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40-1,50), 0,91 (95 % TI 0,54-1,54) un 0,51 (95 % TI 0,24-1,07).

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

Pēcregistrācijas neintervences pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientiem no četrām valstīm, kuriem anamnēzē nav bijis vēzis, rivaroksabāns tika lietots DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kas izraisīja hospitalizāciju, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā notika hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 – 0,74) uroģenitālai asiņošanai un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Rivaroksabāna farmakokinētiskā darbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā. Augstāku rivaroksabāna devu gadījumā novērojama šķīšanas dēļ ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV%) no 30% līdz 40%, izņemot operācijas dienu, kā arī dienu pēc tās, kad ekspozīcijas variabilitāte ir augsta (70%).

Rivaroksabāna uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabānu 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, rivaroksabāna ekspozīcija samazinās vēl vairāk. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabāna 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 rivaroksabāna tableti lietoja veselu, vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrās ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabāna farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāls devai, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabāna devām.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

Rivaroksabāns metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīvā degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabāns ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).

Neizmainīts rivaroksabāns ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabāna sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabāna plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

Dzimums

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

Gados vecāki cilvēki

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

Dažāda ķermeņa masas kategorijas

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

Etniskās atšķirības

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

Aknu darbības traucējumi

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

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi.

Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabānu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

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

Nieru darbības traucējumi

Tika novērota rivaroksabāna ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), mērenu (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min. Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabāns varētu izdalīties dialīzes ceļā.

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galauztādījumiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 - 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās

intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamats PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselīgiem subjektiem. Pacienti bāzlinijas Xa faktoru un PT ietekmēja operācija, tādējādi izraisot koncentrācijas atšķirību - PT slīpnē starp pacientiem operācijas nākamajā dienā un plato fāzi.

Pediātriskā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts

Mikrokristāliskā celuloze

Makrogols

Poloksamērs

Nātrija laurilsulfāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Nātrija stearilfumarāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (PVH/PVDH/PVH caurspīdīga folija//Al folija): 10, 15, 30, 60, 90 un 100 apvalkotās tabletes, kastītē.

Perforēts dozējamo vienību blisteris (PVH/PVDH/PVH caurspīdīga folija //Al folija): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotā tablete, kastītē.

Blisteris (PVH/PVDH/PVH caurspīdīga folija//Al folija), kalendārais iepakojums: 14, 28, 42, 56, 98 apvalkotās tabletes, kastītē.

Katrā zāļu iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma kartīte.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroksabāna tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliedzinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabāna uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabāna ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Pēc 10 mg tablešu lietošanas enterālā barošana nav nepieciešama.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0046

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 9. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.