

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban G.L. Pharma 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 28,78 mg laktozes (monohidrāta formā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tumši sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (6,5 mm diametrs) ar iespaidumu "20" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru atriālu 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 un 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 no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem

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

Rivaroxaban G.L. Pharma 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 Rivaroxaban G.L. Pharma 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, 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 ilgās 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 Rivaroxaban G.L. Pharma 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban G.L. Pharma 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 ilgās DVT vai PE terapijas pabeigšanas	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Devas maiņas no 15 mg uz 20 mg pēc 21. dienas gadījumā, ir pieejams pirmais 4 nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums ar Rivaroxaban G.L. Pharma DVT / PE ārstēšanai.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Rivaroxaban G.L. Pharma jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban G.L. Pharma 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 Rivaroxaban G.L. Pharma 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 Rivaroxaban G.L. Pharma bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Deva 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 citu Rivaroksabanu zāļu aprakstā, kas paredzēts granulām iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

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

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

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

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņošana ar rivaroksabanu

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:

KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban G.L. Pharma terapija jāuzsāk, kad INR (*INR- International Normalised Ratio*) ir $\leq 3,0$.

- DVT, PE terapiju un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatrikās populācijas pacientiem:

KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban G.L. Pharma terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Rivaroksabana nomaiņošana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Pacientiem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pirmajās divās terapijas nomaiņas dienās jālieto KVA standarta sākumdeva, un pēc tam jālieto INR analīzēm atbilstoša KVA deva. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabanu, gan KVA, INR nenosaka agrāk par 24 stundām pēc iepriekšējās rivaroksabana devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Kad rivaroksabana lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikās populācijas pacienti

Bērniem, kuriem Rivaroxaban G.L. Pharma terapija tiek nomainīta ar KVA, nepieciešams turpināt lietot Rivaroxaban G.L. Pharma vēl 48 stundas pēc pirmās KVA devas lietošanas. Pēc 2 vienlaicīgas lietošanas dienām un pirms nākamās Rivaroxaban G.L. Pharma devas lietošanas pacientam jānosaka INR vērtība. Ieteicams turpināt vienlaicīgu Rivaroxaban G.L. Pharma un KVA lietošanu, līdz INR ir $\geq 2,0$. Tiklīdz Rivaroxaban G.L. Pharma 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 rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomaiņošana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet Rivaroxaban G.L. Pharma un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxabana deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie:

Ierobežoti klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta, tādēļ Rivaroxaban G.L. Pharma šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kam 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 atriālu 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 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 piemērošana nav nepieciešama.

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

Pediatriskā populācija

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

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban G.L. Pharma kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas atbilst *Child Pugh* B un C pakāpei (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

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 nepieciešama kardioversija, drīkst uzsākt Rivaroxaban G.L. Pharma terapiju vai turpināt tā lietošanu. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, transezofageālās ehokardiogrammas vadītai kardioversijai Rivaroxaban G.L. Pharma 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 Rivaroxaban G.L. Pharma 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 PCI (perkutāna koronārā intervence) ar stenta ievietošanu

Lietojot samazinātu Rivaroxaban G.L. Pharma devu 15 mg vienu reizi dienā (vai 10 mg Rivaroxaban G.L. Pharma vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min]) papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus, nav lielas pieredzes pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem nepieciešama iekšķīgi lietojamu antikoagulantu terapija un kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pieaugušie

Iekšķīgi lietošanai.

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

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kas nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban G.L. Pharma tableti var sasmalcināt un iejaukt ūdenī vai ābolu biezenī tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban G.L. Pharma 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam.

Sasmalcināto Rivaroxaban G.L. Pharma tableti var ievadīt arī pa kuņģa zondi pēc tam, kad ir pārbaudīts, vai kuņģa zonde ir ievadīta pareizi. Sasmalcinātā tablete nelielā daudzumā ūdens ir jāievada pa kuņģa zondi, kas pēc tam ir jāizskalo ar ūdeni (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban G.L. Pharma 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko enterālajai barošanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg

Iekšķīgi lietošanai.

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

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

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

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto citus Rivaroksabana produktus granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai veidā.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams saņemt 15 mg vai 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai

ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi.

Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

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

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

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas sākšanas (skatīt 4.8 apakšpunktu).

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

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

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

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

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

Rivaroxaban G.L. Pharma jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tā kā klīniskie dati nav pieejami, Rivaroxaban G.L. Pharma 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

Rivaroksabana 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 paaugstināt 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 (ASA) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlas veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, var apvērt atbilstošu profilaktisku terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citus antitrombotiskos līdzekļus, rivaroksabanu nav ieteicams lietot pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kam ir:

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- cita kuņģa-zarnu trakta slimība bez aktīvas čūlošanās, kuras komplikācija var būt asiņošana (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastrezofageālā 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 jaunveidojumiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabana lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar vārstu protēzēm

Rivaroksabanu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem neseno veikta transkatetrāla aortas vārsta aizvietošanas (*transcatheter aortic valve replacement*, TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka Rivaroxaban G.L. Pharma nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban G.L. Pharma.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*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 antikoagulantu, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI 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 (TIA).

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

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

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

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

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 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 Rivaroxaban G.L. Pharma lietošanas laikā nav pieejami. Šādos gadījumos pārtrauciet rivaroksabana terapiju un apsveriet īslaicīgas darbības parenterālo antikoagulantu lietošanu.

Ieteikumi par devām pirms invazīvām procedūrām un ķirurģiskas iejaukšanās

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiskā iejaukšanās, 20 mg Rivaroxaban G.L. Pharma lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams, un ņemot vērā ārsta klīnisko vērtējumu. Ja procedūru nav iespējams atlikt, iejaukšanās steidzamība jāvērtē attiecībā pret palielinātu asiņošanas risku.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,5 reizes un C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

Antikoagulant

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

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi saņem jebkurus cita veida antikoagulantus (skatīt 4.3. un 4.4 apakšpunktu).

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asinesteces laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbildes reakcija var būt vairāk izteikta.

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā nepieciešams noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana *C_{zemākā}* laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)) arī var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tādēļ no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inducētāju lietošanas ir jāizvairās, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots, lai konstatētu trombozes simptomus.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.

Laboratoriskie izmeklējumi

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroxaban G.L. Pharma ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, tam piemītošo asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvajā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošums tika izvērtēts trīspadsmit pivotālos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu). Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

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

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais terapijas ilgums
Venozas trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas vai ceļa locītavas plānveida endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
Venozas trombembolijas profilakse pacientiem ar medicīniskiem traucējumiem	3997	10 mg	39 dienas
DVT un 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 rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu	7750	20 mg	41 mēnesis
Artēriju trombozes profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	Attiecīgi 5 mg vai 10 mg, lietoti vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopidoģrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā ar ASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kas saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

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

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

Indikācija	Jebkāda asiņošana veida	Anēmija
VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	28 gadījumi 100 pacientu gados	2,5 gadījumi 100 pacientu gados
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi 100 pacientu gados	1,4 gadījumi 100 pacientu gados
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem#	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** #

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

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

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

Pētījumā VOYAGER PAD

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Sastopamības biežums definēts:

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 $< 1/1000$),

ļoti reti ($< 1/10\,000$),

nav zināmi: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratoriski rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā palielināts trombocītu			

	skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāla un intrakraniāla asiņošana, ģībonis			
Acu bojājumi				
Asiņošana acī (tai skaitā konjunktīvas asiņošana)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asins atklepošana			Eozinofilā pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā rektāla asiņošana), sāpes kuņģa- zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A ,	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā		

	paaugstināta GGT koncentrācija ^A	hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, asiņošana ādā un zemādā	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asiņošana muskuļos		Kupejas sindroms asiņošanas rezultātā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālā traktā, tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B , nieru darbības traucējumi, (arī paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un traucējumi ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (arī nespēks un astēnija)	Slikta pašsajūta (arī nogurums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A ,			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un brūču		Asinsvadu pseidoaneirisma ^C		

asiņošana), sasitums, izdalījumi no brūces ^A				
---	--	--	--	--

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

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

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

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ rivaroksabana lietošana var būt saistīta ar palielinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos asiņošanu no gļotādām (deguna asiņošana, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmiju biežāk novēroja ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nekontrolētu smagu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu, "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

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

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.

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Zināts par retiem pārdozēšanas gadījumiem pieaugušajiem, lietojot līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas asiņošana vai citas nevēlamās blakusparādības (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. Lietojot rivaroksabana devās, kas ir lielākas par terapeitiskām – 50 mg vai vairāk, ierobežotās uzsūkšanās dēļ paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās ekspozīcijas pieaugumu plazmā pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērs rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas lietošana jāatliek vai terapija jāpārtrauc atkarībā no situācijas. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas pieaugušajiem. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem (popPK) ir īsāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai, atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins preparātu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadītajām anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulanta, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana asinsreces atjaunošanai. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa papildu devu ordinēšana un jāitrē atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Smagas asiņošanas gadījumā atkarībā no vietējās pieejamības ir jāņem par konsultāciju ar asinsreces speciālistu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešs Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, kavējot gan trombīna, gan trombu veidošanos. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivētais II faktors) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT, *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja analīzei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacienti, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek.. Koncentrācijai krītoties (8 – 16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek..

Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek.. Koncentrācijai krītoties (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek..

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem ($n=22$), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti - 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu 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 ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Klīniskā efektivitāte un drošumsInsulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju

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

Pivotālā, dubultklā 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). Vidējais terapijas laiks 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 pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71 % gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (risika attiecība (HR) 0,79; TI 95 %, 0,66-0,96; $p<0,001$ līdzvērtīgumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24 % gadā) (risika attiecība 0,88; TI 95 %, 0,74 – 1,03; $p<0,001$ līdzvērtīgumam, $p=0,117$ pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā.

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

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne-masīvas 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 atriālu 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 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (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 atriālu fibrilāciju ^{a)}
---------------------	---

Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība
Masīva un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1 475 (14,91)	1 449 (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
Kritisku 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 ne-masīva 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 gadījumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6785 pacienti ar ne valvulāru ātriju fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne - centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē reālas dzīves apstākļos. XANTUS pētījumā CHADS2 un HAS-BLED vidējie rādītāji abi 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 uz 100 pacientu gadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientu gadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientu gadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientu gadiem.

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

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, multicentru, izpētes pētījumā ar maskētu rezultāta novērtējumu (X-VERT), tika iesaistīti 1504 pacienti (iepriekš ārstēti un iepriekš neārstēti ar perorāliem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika paredzēta kardioversija, kardiovaskulāru notikumu profilaksei salīdzināja rivaroksabanu un pielāgotas devas KVA (randomizācijas attiecība 2:1). Tika izmantota transezofageālās ehokardiogrammas vadītas kardioversijas (1-5 dienas pirms terapijas) vai tradicionālās kardioversijas (vismaz trīs nedēļas pirms terapijas) 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 (0,5 %) KVA grupā (n=492, RA 0,50; TI

95 %0,15-1,73; modificēta ITT (*intention-to-treat*) 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 salīdzināmu efektivitāti un drošumu rivaroksabana un KVA grupā kardioversijas gadījumā.

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

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

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y12 inhibitoriem. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā un DAPT (duāla antiagregantu terapija, tas ir, 75 mg klopidoģrels [vai alternatīvi P2Y12 inhibitori] kopā ar acetilsalicilskābi [ASA] mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus pēc rivaroksabana 15 mg (vai 10 mg devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 – 49 ml/min) vienu reizi dienā kopā ar ASA mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6, vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar ASA lietošana.

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

Galvenais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma noteikšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliski gadījumi) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

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

Einstein DVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE

profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus venozās tromboembolijas 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 ne-letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne-letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

Einstein Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabanu 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 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p < 0,0001$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47-0,95, nominālā p vērtība $p = 0,027$). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3 % laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4 %, 60,1 % un 62,8 % laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,932$). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95 %: 0,35 - 1,35).

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

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 N = 1 731	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1 %)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)

Masīvas asiņošanas notikumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)
-----------------------------	---------------	---------------

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

Einstein PE pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p = 0,0026$ (līdzvērtīguma tests); riskaattiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar riska attiecību 0,849 ((95 % TI: 0,633-1,139), nominālā p vērtība $p = 0,275$). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63 % laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57 %, 62 % un 65 % laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar Time in Target INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,082$). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95 %: 0,277 - 1,484).

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

7. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā Einstein PE

Pētījuma populācija	4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 ($<0,1$ %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

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

8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu Einstein DTV un Einstein PE apkopojuma analīze

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši

		N = 4 131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

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

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

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

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

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas tromboembolijas 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 %)
Masīva asiņošana	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

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

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

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

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

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

** $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā vs 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, kohorta 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 rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % TI 0,54 - 1,54) un 0,51 (95% TI 0,24 - 1,07). Šie novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pediatriskā populācija*VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem*

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, multicentru pediatriskajos pētījumos, un 528 no tiem saņēma rivaroksabānu. Lietojot ķermeņa masai pielāgotas devas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika nodrošināta iedarbība, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna 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 pediatriskās populācijas pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE. Starp dalībniekiem bija 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā līdz < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE uzskatīja ar centrālo venozo katetru saistītu VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 37/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā), cerebrālo venozo un sinusu trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 43/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabāna 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 rivaroksabāna grupā nebija bērni < 6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabāna 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 rivaroksabāna devu vai salīdzinošo terapiju (heparīnus, KVA) galvenajā pētījuma ārstēšanas periodā 3 mēnešu garumā (1 mēnesis bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE). Ja klīniski iespējams, galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Šajā brīdī pētījuma ietvaros saņemtā ārstēšana varēja tikt pārtraukta vai pēc pētnieka ieskatiem turpināta kopumā 12 mēnešus (bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE līdz 3 mēnešiem).

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

Rivaroksabāna 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%) rivaroksabāna 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 rivaroksabāna grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabānu, 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%) rivaroksabāna grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

11. tabula: efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabans N=335*	Salīdzinošā terapija N=165*
Recidivējoša VTE (primārais efektivitātes iznākums)	4 (1,2%, 95% 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

	Rivaroxaban 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 pediatrikajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatrikajai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analizēs — gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta- 2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu 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 insulti un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatrikā populācija

Rivaroxaban G.L. Pharma 20mg apvalk tabl_ZA_07-03-2024

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus rivaroksabanam visās pediatrikās 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 strauji, un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) tiek sasniegta 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tablešu perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80-100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēšanas. 2,5 mg un 10 mg devu lietošana kopā ar pārtiku neietekmē ne rivaroksabana AUC, ne $C_{\max}$.

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas absorbcijas dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66 %. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, 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 pārtiku (skatīt apakšpunktu 4.2).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg Rivaroxaban G.L. Pharma tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas ātrumu.

Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV%) no 30 % līdz 40 %.

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās 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 vēl vairāk samazinās. 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 proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Pediatrikās 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 lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas absorbcijas ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu absorbciju saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar pārtiku.

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

Izkliede

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

Pediatrikās populācija

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

Biotransformācija un eliminācija

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

Īpašas populācijas

Dzimums

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

Gados vecāki cilvēki

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

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

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

Bērniem rivaroksabana deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabana iedarbību bērniem.

Etniskās atšķirības

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

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

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (atbilst *Child Pugh A* pakāpei) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabana AUC pieaugums vidēji 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh B* pakāpe) rivaroksabana vidējā AUC vērtība pieauga ievērojami, proti, 2,3 reizes, salīdzinot ar veselām brīvprātīgajiem. Nesaisītā rivaroksabana AUC pieauga 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi, kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselām brīvprātīgajiem; PT līdzīgi pagarinājās 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tādēļ FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

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

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

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 % prognozētais intervāls) 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.a.		
Pēc 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.a.-n.a.)		
t.i.d.	N	2 -<6 gadi	N	No dzimšanas - <2 gadi	N	0,5 -<2 gadi	N	No dzimšanas - <0,5 gadi
Pēc 0,5-3 h	5	164,7 (108-283)	23	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)	25	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 ļoti dažādas devas (5–30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti vislabāk redzama, izmantojot E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineāras intercepcijas modelis. Līkne būtiski atšķīrās atkarībā no izmantotajiem PT reaģentiem. Izmantojot Neoplastin PT, sākotnējais PT bija aptuveni 13 s un līkne bija no 3 līdz 4 s/(100 µg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar datiem, kas iegūti no veselām personām.

Pediatriskā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrijs laurilsulfāts
Hipromeloze 2910
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze 2910
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols 3350
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/PVDH alumīnija folijas blisteris kartona kārbā.
Iepakojumu lielumi: 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austrija.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0110

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 11. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024