# ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Auxilia 2,5 mg apvalkotās tabletes

# KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*). Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 26,46 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

# ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (6 mm diametrā) ar iespiedumu „2.5” vienā pusē un gludu otru pusi.

# KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

* 1. **Terapeitiskās indikācijas**

Rivaroxaban Auxilia kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASS) monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem aterotrombotisku notikumu profilaksei pēc akūta koronārā sindroma (AKS) ar diagnosticētu paaugstinātu sirds biomarķieru koncentrāciju (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

# Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2,5 mg divas reizes dienā.

* *AKS*

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

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

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

* *KAS/PAS*

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

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

Pacientiem ar akūtu trombotisku notikumu vai pēc asinsvadu procedūras, ja nepieciešams saņemt duālu antiagregantu terapiju, iespējas turpināt lietot Rivaroxaban Auxilia 2,5 mg divas reizes dienā jāizvērtē atkarībā no notikuma vai procedūras veida un antiagregantu režīma. Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar ASS un klopidogrelu/tiklopidīnu, pētīta tikai pacientiem ar nesenu AKS (skatīt 4.1. apakšpunktu). Pacientiem ar KAS/PAS duāla antiagregantu terapija nav pētīta kombinācijā ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar rivaroksabanu*

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

*Rivaroksabana nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

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

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

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar rivaroksabanu*

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

*Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

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

*Īpašas pacientu grupas*

*Nieru darbības traucējumi*

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Asiņošanas risks palielinās, palielinoties vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Rivaroxaban Auxilia nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Auxilia paredzēts iekšķīgai lietošanai.

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

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

Sasmalcinātu Rivaroxaban Auxilia tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Sasmalcinātā tablete jāievada caur kuņģa zondi kopā ar nelielu ūdens daudzumu, bet zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni (skatīt 5.2. apakšpunktu).

# 4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparinuksu u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, apiksabānu u.tml.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt

4.5. apakšpunktu).

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

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

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā atbilstoša *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

Rivaroksabana 2,5 mg drošums un efektivitāte AKS pacientiem ir pētīta, vienlaicīgi to lietojot ar antitrombotiskiem līdzekļiem ASS monoterapijā vai ASS plus klopidogrelu/tiklopidīnu. Ārstēšana vienlaikus ar citiem antitrombotiskiem līdzekļiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta un tā netiek rekomendēta.

Pacientiem ar KAS/PAS, kuriem ir augsts išēmisko notikumu risks, rivaroksabana 2,5 mg efektivitāte un drošums tika pētīti tikai kombinācijā ar ASS.

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 Auxilia lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, kas lietota papildus viena vai divu antiagregantu terapijai. 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. Tādēļ, nozīmējot rivaroksabanu kombinācijā ar divu antiagregantu terapiju pacientiem ar zināmu asiņošanas risku, jāizvērtē ieguvums no aterotrombotisko notikumu profilakses un asiņošanas risks. Turklāt šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt

4.8. apakšpunktu).

Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

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

Nieru darbības traucējumi

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

5.2. apakšpunktu).

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

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

Ja pacientiem ārstēšanā tiek nozīmēts rivaroksabans un ASS vai rivaroksabans un ASS kopā ar klopidogrelu/tiklopidīnu, papildu terapiju ar NSPL drīkst nozīmēt tikai tad, ja ārstēšanas ieguvums pārsniedz asiņošanas risku.

Citi asiņošanas riska faktori

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

* iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
* nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
* cita kuņģa-zarnu trakta slimība bez aktīvas čūlas, kas potenciāli varētu izraisīt ar asiņošanu saistītas komplikācijas (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāla atviļņa slimība),
* vaskulāra retinopātija,
* bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar AKS un KAS/PAS:

* kuri ir ≥ 75 gadus veci un vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu. Terapijas ieguvumu un riska attiecība ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli,
* kuriem ir mazāka ķermeņa masa (< 60 kg) un kuri vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu,
* KAS pacienti ar smagu simptomātisku sirds mazspēju. Pētījuma dati liecina, ka šādiem pacientiem ieguvums no rivaroksabana terapijas var būt mazāks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (*transcatheter aortic valve replacement,* TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Auxilia.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Pacienti ar insultu un/vai PIL anamnēzē

*Pacienti ar AKS*

Rivaroksabans 2,5 mg ir kontrindicēts AKS ārstēšanai pacientiem ar insultu vai PIL anamnēzē (skatīt

4.3. apakšpunktu). Pētīti daži AKS pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē, bet ierobežotie dati par efektivitāti liecina, ka šiem pacientiem nenovēro ieguvumu no terapijas.

*Pacienti ar KAS/PAS*

Pacienti ar KAS/PAS un hemorāģisku vai lakunāru insultu anamnēzē vai ar išēmisku, nelakunāru insultu, kas bijis iepriekšējā mēnesī, nav pētīti (skatīt 4.3.apakšpunktu).

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Šādos gadījumos nav klīniskās pieredzes par rivaroksabana 2,5 mg devas lietošanu ar ASS monoterapijā vai ASS plus klopidogrels vai tiklopidīns.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, nav zināms.

Antitrombotisko līdzekļu lietošana ir jāpārtrauc, kā norādīts ražotāja sniegtajā informācijā.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Auxilia 2,5 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 12 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Ja pacientam plānota operācija un nav vēlama trombocītu agregācijas inhibīcija, trombocītu agregācijas inhibitoru lietošana jāpārtrauc, ņemot vērā ražotāja norādījumus. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabana lietošanu tika ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt

4.8. apakšpunktu). Augstāks šo reakciju rašanās risks pacientiem ir terapijas kursa sākumā: reakcijas sākšanās lielākajā daļā gadījumu novērota pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Rivaroksabana lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās pirmie nopietnie izsitumi uz ādas (piemēram, izsitumi kļūst lielāki, intensīvāki un/vai veidojās pūslīši), vai parādās kāda cita paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar gļotādas bojājumu.

Informācija par palīgvielām

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

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

# Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

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

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 vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīnam ir papildu ietekme uz nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Antikoagulanti

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

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr dažiem cilvēkiem farmakodinamiskā atbilde var būt vairāk izteikta. Pēc rivaroksabana un 500 mg acetilsalicilskābes vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība.

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmē varfarīna iedarbība. Ceturtajā dienā pēc

pēdējās varfarīna devas visi testi (tai skaitā PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīcija un ETP) atspoguļo tikai rivaroksabana iedarbību.

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

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

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

Laboratorijas rādītāji

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

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

# Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rivaroksabans maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bieži ziņots par nevēlamām blakusparādībām – ģīboni (biežums: retāk) un reiboni (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

# Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošums tika izvērtēts trīspadsmit III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 53 103 pacienti, kuri lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas  operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi  ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonālas embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1. – 21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz  6 mēnešiem: 10 mg  vai 20 mg | 21 mēnesis |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru  atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Kardiovaskulāras nāves un MI profilakse pacientiem pēc AKS | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar ASS vai ASS kopā ar klopidogrelu vai  tiklopidīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse  pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar ASS vai  tikai 10 mg | 47 mēneši |

\*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

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

# tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikācija** | **Jebkāda veida asiņošana** | **Anēmija** |
| VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas  operācija | 6,8 % pacientu | 5,9 % pacientu |
| VTE profilakse medikamentozi  ārstētiem pacientiem | 12,6 % pacientu | 2,1 % pacientu |
| DVT, PE ārstēšana un recidīvu  profilakse | 23 % pacientu | 1,6 % pacientu |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru  atriālu fibrilāciju | 28 gadījumi uz  100 pacientgadiem | 2,5 gadījumi uz  100 pacientgadiem |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse  pacientiem pēc AKS | 22 gadījumi uz  100 pacientgadiem | 1,4 gadījumi uz  100 pacientgadiem |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse  pacientiem ar KAS/ PAS | 6,7 gadījumi uz  100 pacientgadiem | 0,15 gadījumi uz  100 pacientgadiem\*\* |

\* 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 saraksts tabulas veidā

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

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10)

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)

ļoti reti (< 1/10 000)

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

# tabula: visas nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas  rādītāji) | Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits)A,  trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā tūska |  | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais  šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums,  ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | |
| Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums  konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipotensija,  hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | |
| Deguna asiņošana,  asins atklepošana |  |  |  |  |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā smaganu asiņošana un asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumiA,  caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināta transamināžu koncentrācija | Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīsA, paaugstināta GGT  koncentrācijaA | Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas AlAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | |
| Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā  un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa- Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Sāpes ekstremitātēA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment)* sindroms pēc  asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģijaB),  nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija  asinīs) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā  vājums un astēnija) | Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | |
|  | Paaugstināta LDH koncentrācijaA, paaugstināta lipāzes koncentrācijaA, paaugstināta amilāzes  koncentrācijaA, |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no  brūcesA |  | Vaskulāra pseidoanerismaC |  |  |

A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas

intervences)

\* Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Tā kā nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un netika konstatētas jaunas nevēlamās blakusparādības, biežuma aprēķinā šajā tabulā netika iekļauti COMPASS pētījuma dati.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā

patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu “Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, 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 dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

# 4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām, lietojot līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

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

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

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

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

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta aktivitāti. Ir ierobežoti dati par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

# FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

* 1. **Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabana trombīna (aktivētais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-*prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots 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.

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

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*AKS*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti kardiovaskulāras (KV) nāves, miokarda infarkta (MI) vai insulta profilaksē pacientiem ar nesenu KVN (miokarda infarktu ar ST pacēlumu [STPMI], miokarda infarktu bez ST pacēluma [BSTPMI] vai nestabilo stenokardiju [NS]. Pivotālā, dubultaklā ATLAS ACS TIMI 51 pētījumā, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, 15 526 pacienti tika iekļauti vienā no trīs ārstēšanas grupām: rivaroksabana 2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā, 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā, lietojot vienlaicīgi tikai ar ASS vienu pašu vai ASS kopā ar tienopiridīnu (klopidogrelu vai tiklopidīnu). Par 55 gadiem jaunākiem pacientiem ar AKS anamnēzē vajadzēja būt vai nu cukura diabētam, vai MI. Vidējais ārstēšanas laiks bija 13 mēneši un kopējais ārstēšanas laiks ilga līdz gandrīz 3 gadiem. 93,2 % pacientu kā papildu terapiju saņēma ASS kopā ar tienopiridīnu un 6,8 % pacientu saņēma tikai ASS. No pacientiem, kuri saņēma divu antiagregantu terapiju, 98,8 % saņēma klopidogrelu, 0,9 % saņēma tiklopidīnu un 0,3 % saņēma prasugrelu.

Pirmo rivaroksabana devu pacienti saņēma ne ātrāk kā 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un līdz 7 dienām (vidēji pēc 4,7 dienām) pēc iestāšanās stacionārā, bet pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma, tai skaitā revaskularizācijas procedūras, stabilizācijas un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

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

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

5. tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kas saņēma perkutāno koronāro intervenci (PCI). Drošuma rezultāti šajā apakšgrupā pacientiem, kuri saņēma PCI, tika salīdzināti ar vispārējiem drošuma rezultātiem.

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

# tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS2 TIMI 51

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu a)** | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabāns 2,5 mg divas reizes dienā,**  **N=5 114 n(%)**  **Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība b)** | **Placebo N=5 113 n(%)** |
| Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults | 313 (6,1 %)  0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020\* | 376 (7,4 %) |
| Jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults | 320 (6,3 %)  0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016\* | 386 (7,5 %) |
| Kardiovaskulāra nāve | 94 (1,8 %)  0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002\*\* | 143 (2,8 %) |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 103 (2,0 %)  0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002\*\* | 153 (3,0 %) |
| MI | 205 (4,0 %)  0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5 %) |
| Insults | 46 (0,9 %)  1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8 %) |
| Stenta tromboze | 61 (1,2 %)  0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033\*\* | 87 (1,7 %) |

1. modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija
2. salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\* statistiski pārāks

\*\* nomināli ticams

# tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51 pacientiem, kuri saņem PCI

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

1. modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija (ārstēt plānoto pacientu kopējās analīzes par stenta trombozi kopa)
2. salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\*\* nomināli ticams

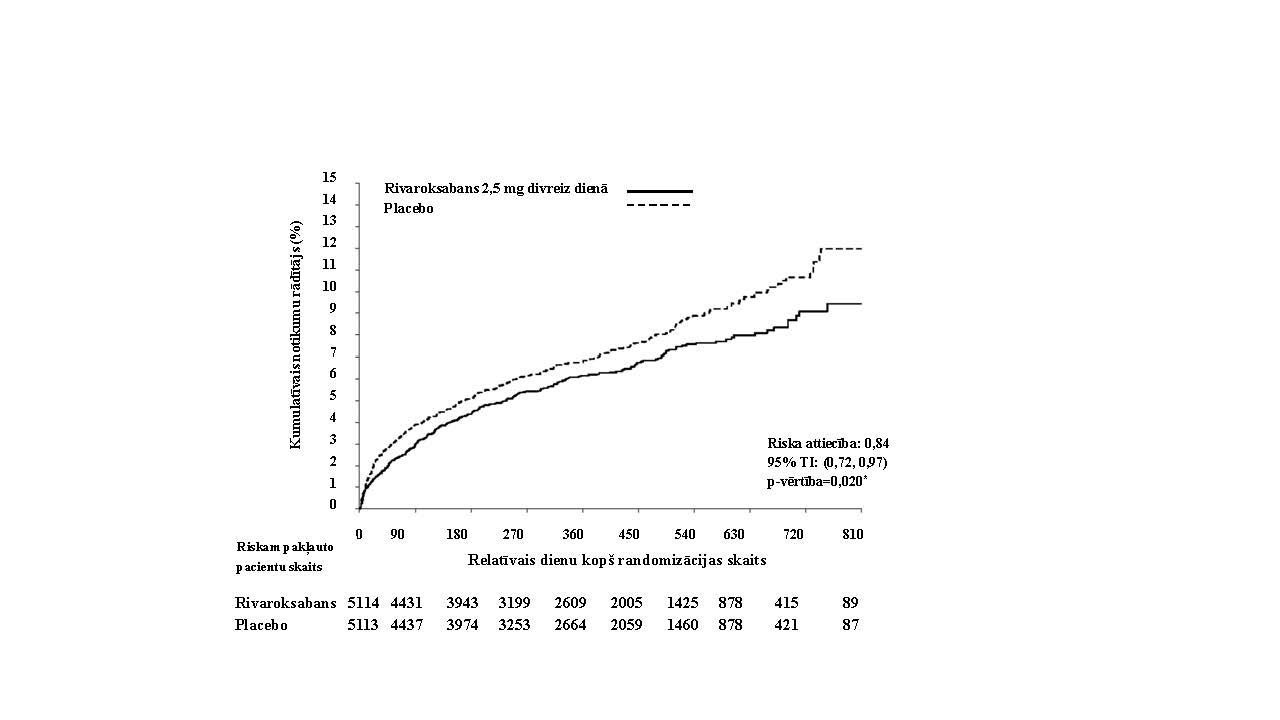
# tabula: Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu a)** | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā,**  **N=5 115 n (%)**  **Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība b)** | **Placebo N=5 125 n(%)** |
| Ne-KAŠ TIMI masīva asiņošana\* | 65 (1,3 %)  3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001 | 19 (0,4 %) |
| Letāla asiņošana | 6 (0,1 %)  0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2 %) |
| Simptomātiska intrakraniāla hemorāģija | 14 (0,3 %)  2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hipotensija, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu ievadīšana | 3 (0,1 %) | 3 (0,1 %) |
| Ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai | 7 (0,1 %) | 9 (0,2 %) |
| 4 vai vairāk asins vienību pārliešana 48 stundu laikā | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

1. drošuma populācija, saņem ārstēšanu
2. salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība

\* statistiski ticams

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

****

*KAS/PAS*

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

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

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

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

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

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

Tika novērota nozīmīga primārā drošuma iznākuma (smagas asiņošanas gadījumi saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju) palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabana 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai 100 mg ASS dienā

(skatīt 8. tabulu).

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

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

/ 100 pacienta gadiem placebo vienu reizi dienā grupā.

# tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

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

1. ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze
2. salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

* Primārā efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.

TI: ticamības intervāls; KM %: Kaplāna-Meijera analīze par kumulatīvo saslimstības risku pēc 900 dienām; KV: kardiovaskulāra; MI: miokarda infarkts.

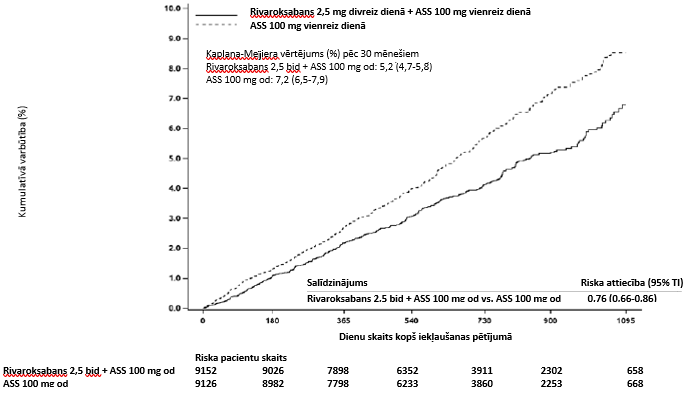
# tabula: Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

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

1. ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze
2. salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

TI: ticamības intervāls; Kum. risks: kumulatīvais saslimstības risks (Kaplana-Meijera analīze) pēc 30 mēnešiem; ISTH: Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība; MI: miokarda infarkts.

# 2. attēls: Laiks līdz primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (insults, MI vai KV nāve) pētījumā COMPASS

****

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

KAS ar sirds mazspēju

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

Primārā efektivitātes analīze (t.i., visu cēloņu izraisītas mirstības, MI vai insulta apvienojums) neliecināja par statistiski nozīmīgu atšķirību starp 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā grupā un placebo grupā ar riska attiecību (RA) = 0,94 (95% TI 0,84 - 1,05), p = 0,270. Visu cēloņu mirstības gadījumā nenovēroja atšķirību rivaroksabana un placebo grupā notikumu skaita ziņā (notikumu biežums 100 pacientgados: 11,41 vs 11,63, RA: 0,98; 95% TI: 0,87 līdz 1,10; p = 0,743). MI notikumu biežums 100 pacientgados (rivaroksabans vs placebo) bija 2,08 vs 2,52 (RA 0,83; 95% TI: 0,63 līdz 1,08; p = 0,165) un insulta gadījumā notikumu biežums 100 pacientgados bija 1,08 pret 1,62 (RA: 0,66; 95% CI: 0,47 līdz 0,95; p = 0,023). Galveno drošuma iznākumu (t.i., fatālas asiņošanas vai asiņošanas kritiskā vietā kombinācija ar pastāvīgas invaliditātes potenciālu) novēroja 18 (0,7%) pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā, un 23 (0,9%) pacientiem placebo grupā (RA = 0,80; 95% TI 0,43 - 1,49; p = 0,484). Rivaroksabana grupā, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs ISTH lielas asiņošanas pieaugums (notikuma biežums 100 pacientgados: 2,04 vs 1,21, RA 1,68; 95% TI: 1,18 līdz 2,39; p = 0,003).

Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju COMPASS pētījuma apakšgrupas terapijas efektivitāte bija līdzīga visai pētījuma populācijai (skatīt apakšpunktu par KAS/PAS).

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar 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 analīzēs — gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta- 2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar

kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas notikumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta 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.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur rivaroksabanu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas notikumu ārstēšanai. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas notikumu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

# Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Rivaroksabans uzsūcas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) tiek sasniegta 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tablešu devas perorālā absorbcija ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80 % - 100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai arī tukšā dūšā.

Rivaroksabana farmakokinētika ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. 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 Cmax 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 Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju.

Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

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

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažādas ķermeņa masas kategorijas*

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

*Etniskās atšķirības*

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

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā atbilstoša *Child Pugh* A pakāpei) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums

1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā atbilstoša *Child Pugh* B pakāpei) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga, proti, 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā rivaroksabana AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

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

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

*Nieru darbības traucējumi*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes.

Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans ir izvadāms dialīzes ceļā.

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot Emax modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Līkne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna 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 rezultātiem veseliem cilvēkiem.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

# 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (bojāeju pēc implantācijas, aizkavētu/progresējošu osifikāciju, multiplus gaišus aknu plankumus), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

# FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

* 1. **Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Nātrija laurilsulfāts

Hipromeloze 2910

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 400

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

# Nesaderība

Nav piemērojama.

# Uzglabāšanas laiks

2 gadi

# Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

# Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PVDH alumīnija blisteri kartona kastītē.

Kartona kastītes ar 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 90, 98 un 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

# Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

# REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Auxilia Pharma OÜ

Salme 33

50106, Tartu

Igaunija

# REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

# PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

# TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS