

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Auxilia 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 28,78 mg laktozes (kā monohidrātu), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tumši sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (6,5 mm diametrā) ar iespaidumu „20” vienā pusē un gludu otro pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu ≥ 75 gadiem, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmijas lēkmi (PIL) 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 ķermeņa masu lielāku par 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse

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

Rivaroxaban Auxilia terapija pacientiem jāturpina ilgstoši, ar nosacījumu, ka insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums ir lielāks par asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Auxilia un tad nākamajā dienā jāturpina to lietot vienu reizi dienā, kā norādīts. Devu nedrīkst dubultot vienas dienas ietvaros, lai aizvietotu 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 jāturpina 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 ilgstoša profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Auxilia 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Auxilia 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 shēma	Kopējā dienas deva
Recidivējošas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.-21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
	22. diena un turpmāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg
Recidivējošas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas	10 mg vienu reizi dienā	10 mg
		20 mg vienu reizi dienā	20 mg

Lai atbalstītu devas pāreju no 15 mg uz 20 mg pēc 21. lietošanas dienas, DVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Auxilia terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1.-21. diena), pacientam Rivaroxaban Auxilia jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban Auxilia 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 Auxilia jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši norādījumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar rivaroksabānu 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, ņemot vērā ķermeņa masu.

- Ķermeņa masa 50 kg un vairāk:
ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg:
ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Norādījumus pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt citu tirdzniecībā pieejamo rivaroksabānu saturošu zāļu (piemēram, granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai) zāļu aprakstā.

Nepieciešams regulāri kontrolēt 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) nomainīšana ar rivaroksabānu

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
KVA terapija ir jāpārtrauc, un rivaroksabāna terapija ir jāuzsāk, kad starptautiskais standartizētais koeficients (INR) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem:
KVA terapija ir jāpārtrauc, un rivaroksabāna terapija ir jāuzsāk, kad INR ir $\leq 2,5$.

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar rivaroksabānu, pēc rivaroksabāna lietošanas būs kļūdaini paaugstinātas starptautiskā standartizētā koeficienta (INR, *International Normalised Ratio*) vērtības. INR nav piemērots rivaroksabāna antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nedrīkst izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rivaroksabāna nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot rivaroksabāna terapiju ar KVA, pārejas laikā pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, pārejas laikā nepārtraukti jānodrošina pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka rivaroksabāns var veicināt INR paaugstināšanos. Pacientiem, kuriem rivaroksabāna terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jālieto standarta KVA sākuma deva, un pēc tam jālieto KVA deva, kas atbilst INR rezultātiem. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabānu, gan KVA, INR nedrīkst noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabāna devas lietošanas. Tiklīdz rivaroksabāna lietošana tiek pārtraukta, INR analīzes var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Parenterāli ievadāmu antikoagulantu nomainīšana ar rivaroksabānu

Pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, kuri lieto parenterāli ievadāmu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un rivaroksabāna terapija jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterāli ievadāmo zāļu (piemēram, mazas molekulārās masas heparīna) ievadīšana, vai nepārtraukti lietoto parenterāli ievadāmo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Rivaroksabāna nomainīšana ar parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem

Jāpārtrauc Rivaroxaban Auxilia lietošana un pirmā parenterāli ievadāma antikoagulanta deva jālieto laikā, kad būtu jālieto nākamā rivaroksabāna 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 rivaroksabāna koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tāpēc Rivaroxaban Auxilia šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem

kreatinīna klīrenss ir <15 ml/min. (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min.) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15-29 ml/min.) nieru darbības traucējumiem ir spēkā šādi ieteikumi par devām:

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu 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 ir balstīts uz FK modelēšanu, un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
- Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

Pediatriskā populācija

- Bērni un pusaudži ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās 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 (glomerulārās filtrācijas ātrums <50 ml/min./1,73 m²): rivaroksabāna lietošana nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban Auxilia lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar B un C pakāpes cirozi atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai (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

Pieaugušajiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskās populācijas pacientiem deva tiek noteikta ņemot vērā ķermeņa masu.

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Rivaroxaban Auxilia lietošanu var uzsākt vai turpināt, ja pacientam var būt nepieciešama kardioversija. Lai kardioversiju transezofageālās ehokardiogrammas (TEE) kontrolē veiktu pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar antikoagulantiem, Rivaroxaban Auxilia lietošana ir jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulācijas iedarbību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Ārstējot jebkuru pacientu, pirms kardioversijas ir jāpārlicinās, ka pacients ir lietojis Rivaroxaban Auxilia, kā noteikts. Lēmums par terapijas uzsākšanu un pārtraukšanu ir jāpieņem saskaņā ar vispāratzītajām vadlīnijām par antikoagulantu terapiju pacientiem, kuriem tiek veikta kardioversija.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veikta PKI (perkutāna koronārā intervence) ar stenta ievietošanu

Pieejama ierobežota pieredze par samazinātas rivaroksabāna devas lietošanu - 15 mg vienu reizi dienā (vai 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min.]) papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem nepieciešama iekšķīgi lietojamu

antikoagulantu terapija un kuriem tiek veikta PKI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta, lietojot pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei. Dati nav pieejami. Tāpēc bērniem līdz 18 gadu vecumam šīs zāles nav ieteicams lietot citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi.

Lietošanas veids

Pieaugušie

Rivaroxaban Auxilia paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizi laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Auxilia tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni un lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātu 15 mg vai 20 mg apvalkoto tablešu lietošanas, ir nekavējoties jāpaēd.

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

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu lielāku par 50 kg

Rivaroxaban Auxilia paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientam jāiesaka norīt tableti, 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 citas tirdzniecībā pieejamās bērniem paredzētās rivaroksabānu saturošas zāļu formas (piemēram, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

Gadījumā, ja cita alternatīva iekšķīgi lietojamas zāļu forma nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams lietot 15 mg vai 20 mg rivaroksabāna, tieši pirms lietošanas var sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam to lietotu iekšķīgi.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Bojājums vai stāvoklis, ja tas uzskatāms par būtisku smagas asiņošanas risku. Tā var būt esoša vai nesen bijusi kuņģa – zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena galvas, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticēta, vai aizdomas par barības vada vēnu varikozī, arteriovenozas patoloģijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulārās masas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u.c.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, apiksabānu u.c.), izņemot īpašus gadījumus, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2.

apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visā ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Līdzīgi citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto rivaroksabānu, rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanas pazīmēm. Īpaša piesardzība nepieciešama gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Auxilia lietošana jāpārtrauc, ja rodas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska asiņošana no maksts vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriski testi, ko atzīst par nepieciešamiem, varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanas un anēmijas pazīmēm un simptomiem pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Pediatriskā populācija

Dati par bērniem ar smadzeņu vēnu un sinusa trombozi, kuriem ir CNS infekcija, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms rivaroksabāna terapijas un tās laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min.) var būt ievērojami paaugstināta rivaroksabāna koncentrācija plazmā (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Rivaroxaban Auxilia piesardzīgi jālieto pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15 – 29 ml/min. Šo zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min. (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Rivaroxaban Auxilia piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru darbības, kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tā kā klīniskie dati nav pieejami, šo zāļu lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums <50 ml/min./1,73 m²).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroksabāna 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, ritonavīrs). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabāna koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku. Klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, nav pieejami (skatīt 4.5.

apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), acetilsalicilskābi vai trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNAI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, var apsvērt atbilstošu profilaktisku ārstēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Līdzīgi citiem antitrombotiskiem līdzekļiem, rivaroksabāns piesardzīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram:

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

Vēža slimnieki

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

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošana (TAVA). Rivaroksabāna drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabāns nodrošina pietiekošu antikoagulāciju šajā pacientu populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Auxilia.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas iedarbības iekšķīgi lietojamo antikoagulantu (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), tai skaitā rivaroksabāna, lietošana nav ieteicama pacientiem ar trombozi un vienlaicīgu diagnosticētu antifosfolipīdu sindromu anamnēzē. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar palielinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma, kura primārais mērķa kritērijs bija izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem anamnēzē ir insults/pārejoša išēmijas lēkme (PIL).

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

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

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem

veikta neuroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, pastāv risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas var izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi.

Šādu notikumu risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risks var paaugstināties arī traumatiskas vai atkārtotas epidurālas vai spinālas punkcijas gadījumā. Pacienti regulāri 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 uzsākt ārstēšanu. Pirms neuroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamā ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Klīniskās pieredzes par 20 mg rivaroksabāna lietošanu šajās situācijās nav.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas saistīts ar rivaroksabāna lietošanu vienlaicīgi ar neuroaksiālu (epidurālu/spinālu) anestēziju vai spinālu punkciju, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskais profils. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu, vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabāna antikoagulatīvā efekta laikā. Tomēr nav zināms, kad tieši antikoagulācijas iedarbība konkrētam pacientam ir kļuvusi vāja, un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Lai izņemtu epidurālo katetru, ņemot vērā vispārējās FK īpašības, ir jāpaiet vismaz divkārtam pusperiodam pēc pēdējās rivaroksabāna devas ievadīšanas, kas ir 18 stundas gados jauniem pieaugušajiem pacientiem un 26 stundas gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nākamā rivaroksabāna deva jālieto ne agrāk par 6 stundām pēc katetra izņemšanas.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabāna lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Dati par ieteicamo laiku neuroaksiālās anestēzijas katetra ievietošanai vai izņemšanai bērniem rivaroksabāna lietošanas laikā nav pieejami. Šādos gadījumos jāpārtrauc rivaroksabāna lietošana un jāapsver īslaicīgas darbības parenterālo antikoagulantu lietošana.

Dozēšanas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

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

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 pieļauj klīniskā situācija un tiek nodrošināta pietiekama homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabāna lietošanu tika ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tiek uzskatīts, ka augstāks šo reakciju rašanās risks pacientiem ir terapijas kursa sākumā: reakcija vairumā gadījumu sākās pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Parādoties pirmajiem nopietnajiem izsitumiem uz ādas (piemēram, izsitumi izplatās, kļūst intensīvāki un/vai veidojas pūslīši), vai parādoties kādai citai paaugstinātas jutības reakcijai saistībā ar gļotādas bojājumu, rivaroksabāna lietošana jāpārtrauc.

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”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības apjoms pediātriskajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediātriskās

populācijas pacientiem.

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas vidēji spēcīgi inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības un C_{max} palielināšanos 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga vairumam pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska grupas pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības palielināšanos 1,8 reizes un C_{max} palielināšanos 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības palielināšanos 2,0 reizes un C_{max} palielināšanos 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna iedarbība ir faktors, kas papildina nieru darbības traucējumu ietekmi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Ņemot vērā ierobežoto pieejamo klīnisko datu apjomu, jāizvairās no rivaroksabāna vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (viena 40 mg deva) un rivaroksabāna (viena 10 mg deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti, nekāda veidā neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna farmakokinētiskās īpašības.

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

NPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabānu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asinesteces laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Ja pacienti vienlaicīgi lieto NPL (tai skaitā acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jāievēro piesardzība, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSAI/SNAI

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

Varfarīns

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā jānosaka rivaroksabāna farmakodinamiskā iedarbība, 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) atspoguļoja tikai rivaroksabāna iedarbību.

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

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*]) arī var izraisīt rivaroksabāna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inducētāju vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots attiecībā uz trombozes pazīmēm un simptomiem.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Laboratoriskie rādītāji

Kā jau sagaidāms, rivaroksabāna darbības mehānisms ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte grūtniecēm nav pierādīta. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtiskas asiņošanas risku un faktu, ka rivaroksabāns šķērso placentas barjeru, rivaroksabāna lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabāna terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka rivaroksabāns izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Auxilia lietošana ir kontrindicēta krūts barošanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot

bērnu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no tās.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

Pacienti, kuriem novērojamas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos saņēma rivaroksabānu.

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

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse slimniekiem ar diagnozi	3997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	1. – 21. diena: 30 mg 2. 22. diena un turpmāk: 20 mg Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg	21 mēnesis
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	329	Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu	7750	20 mg	41 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	10 225	5 mg vai 10 mg attiecīgi, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopīdogrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg, lietojot vienlaicīgi ar ASS, vai 10 mg	47 mēneši

		monoterapijā	
	3 256**	5 mg, lietojot vienlaicīgi ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabāna devu.

**Pētījumā VOYAGER PAD.

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība rivaroksabānu saņēmušajiem pacientiem bija asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu un "Atsevišķu blakusparādību apraksts" tālāk) (2. tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija asiņošana no deguna (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

2. tabula. Asiņošanas* un anēmijas notikumu rādītāji pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti.

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

* Visos rivaroksabāna pētījumos apkopoti, ziņoti un izskatīti dati par visiem asiņošanas notikumiem.

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

*** Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja.

[#] Pētījumā VOYAGER PAD.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Rivaroksabāna lietošanas laikā ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums ir definēts šādi:

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

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

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi 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	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis			
Acu bojājumi				
Asinsizplūdums acī (tai skaitā konjunktīvas asiņošana)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asiņu atklepošana				
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu darbības traucējumi, paaugstināts	Dzelte, paaugstināts konjugētā		

	bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT līmeņa paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, ādas un zemādas asinsizplūdumi	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asiņošana muskulī		Sekundārs fasciālās telpas sindroms asiņošanas dēļ
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālajā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā nogurums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināts ZBL 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 asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoaneirisma ^C		

^A Novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija.

^B Novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm <55 gadu vecumā.

^C Novērots retāk aterotrombotisku notikumu profilakses gadījumos pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronārās intervences).

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabāna lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smaguma pakāpe (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas apjoma (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošana (t.i., asiņošana no deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificētu atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi, var būt palielināts asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana.

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

Rivaroksabāna lietošanas laikā ziņots par labi zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, fasciālu išēmijas sindromu (*compartment syndrome*) un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkurai pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediatriskā populācija

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 gadu vecumam. Rivaroksabāna un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabāna terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielu pacientu skaitu.

Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskās populācijas pacientiem biežāk ziņots par galvassāpēm (ļoti bieži, 16,7%), drudzi (ļoti bieži, 11,7%), asiņošanu no deguna (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%). Pusaudzēm 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 uzraudzība

periodā. Pediatriskās populācijas pacientiem zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, pamatā bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. 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

Pieaugušajiem ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz pat 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt sadaļu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. Lietojot par terapeitiskām lielākās rivaroksabāna devas – 50 mg vai vēl lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts bez turpmākas vidējās plazmas iedarbības pastiprināšanās pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks pret darbības līdzeklis (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabāna farmakodinamiskās darbības antagonists, bet tā lietošana bērniem nav piemērojama (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabānu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabāna devas lietošana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabāna eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir aptuveni 5 līdz 13 stundas. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods atbilstoši populācijas FK modelēšanas datiem (popFK) ir īsāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smaguma pakāpei un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var piemērot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (sarkano asins šūnu 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 inhibitora pret darbības līdzekļa (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabāna farmakodinamiskās darbības antagonists, vai specifiska prokoagulanta pret darbības līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim klīniskajā praksē ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā bērniem un pusaudžiem, kuri saņem rivaroksabānu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota lietošana un deva jāpielāgo atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Atkarībā no vietējā eksperta pieejamības būtiskas asiņošanas gadījumā jāapsver nepieciešamība konsultēties ar koagulācijas speciālistu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabāna antikoagulācijas aktivitāti. Pieejami ierobežoti dati par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabānu. Nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri saņem rivaroksabānu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai personām, kuras saņem rivaroksabānu. Ņemot vērā augsto saistīšanās spēju ar plazmas olbaltumvielām, rivaroksabānu nevar izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie Xa faktora inhibitori.

ATĶ kods: B01AF01

Darbības mehānisms

Rivaroksabāns ir izteikti selektīvs, tiešs Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, inhibējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabāns neinhibē trombīnu (aktīvetais II faktors), un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Pacientiem, kuri rivaroksabānu saņēma DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 percentīles (neoplastīns) 2-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā, bija no 17 līdz 32 s, bet, lietojot 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā - no 15 līdz 30 s. Zemākajā koncentrācijā (8–16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīles, lietojot 15 mg divas reizes dienā, bija no 14 līdz 24 s, bet lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas) - no 13 līdz 20 s.

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuri lietoja rivaroksabānu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 percentīles (neoplastīns) 1-4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, bija no 14 līdz 40 s, bet pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā – no 10 līdz 50 s. Zemākajā koncentrācijā (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīles, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, bija no 12 līdz 26 s, bet pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā - no 12 līdz 26 s.

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

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) un HepTest rādītāji arī pagarinājās atkarībā no devas, tomēr tos nav ieteicams izmantot, lai novērtētu rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību. Klīniskajā praksē nav nepieciešama koagulācijas rādītāju kontrole rivaroksabāna terapijas laikā.

Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabāna koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem PT (ar neoplastīna reaģentu), aPTT un anti-Xa faktora pārbaudes (ar kalibrētu kvantitatīvo testu) liecina par ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā. Korelācija starp anti-Xa un koncentrāciju plazmā ir lineāra ar līknes 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 rivaroksabānu. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabāna koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus mikrogrami/l vienībās (skatīt informāciju par rivaroksabāna koncentrāciju plazmā bērniem 13. tabulā 5.2. apakšpunktā). Izmantojot anti-Xa testu rivaroksabāna koncentrācijas plazmā noteikšanai bērniem, jāņem vērā rezultātu zemākā robeža. Efektivitātes vai drošuma sliekšnis nav noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu

Rivaroksabāna klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu.

Pivotālā, dubultaklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabāna 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 intervāls no 2,0 līdz 3,0). Terapijas ilguma mediāna bija 19 mēneši, un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9% pacientu saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% pacientu tika ārstēti ar III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, tai skaitā amiodaronu.

Rivaroksabāns bija līdzvērtīgs varfarīnam attiecībā uz primāro kombinēto mērķa uzstādījumu - insults un ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija. Protokolā noteiktajā ārstējamā pacientu populācijā insults vai sistēmiskā embolija attīstījās 188 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kuri lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (RA 0,79; 95% TI: 0,66;0,96; līdzvērtīguma $p < 0,001$). No visiem randomizētajiem pacientiem, kuri tika analizēti saskaņā ar terapijas plānošanas (ITT, *intent to treat*) principu, primārie notikumi attīstījās 269 rivaroksabāna lietotājiem (2,12%) gadā un 306 varfarīna lietotājiem (2,42%) gadā (RA 0,88; 95% TI: 0,74;1,03; līdzvērtīguma $p < 0,001$). Sekundāro mērķa uzstādījumu rezultāti (kas tika pārbaudīti ITT analīzē hierarhiskā secībā) ir atspoguļoti 4. tabulā.

Pacientiem varfarīna grupā INR vērtības terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) bija vidēji 55% ilguma (mediāna: 58%; starpkvartīļu intervāls no 43 līdz 71). Rivaroksabāna iedarbība dažādos četrās vienādās kvartilēs iedalīta TTR (*Time in Target Range*, laiks terapeitiskajā intervālā 2,0-3,0) centrālā līmenī neatšķīrās (mijiedarbības $p = 0,74$). Augstākajā kvartilē, balstoties uz centru, rivaroksabāna riska attiecība (RA) pret varfarīnu bija 0,74 (95% TI: 0,49;1,12).

Drošuma galvenā kritērija (smagas asiņošanas un klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes) sastopamības biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (skatīt 5. tabulu).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā.

Pētījuma populācija	Efektivitātes ITT analīze pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu		
Terapijas deva	20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais intervāls no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	RA (95% TI) p-vērtība, pārākuma tests
Insults un ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Insults, ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Insults, ar CNS nesaistīta 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

Ar CNS nesaistīta 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 priekškambaru mirdzēšanu ^{a)}		
Terapijas deva	20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (15 mg reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais intervāls no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība
Smagas asiņošanas un klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Smagas asiņošanas epizodes	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Nāve asiņošanas rezultātā*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kritiska orgānu asiņošana*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniāla asiņošana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Strauja hemoglobīna samazināšanās *	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
2 vai vairāk vienību sarkano asins šūnu masas vai pilna asiņu pārlicšana*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav smaga, epizodes	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Jebkāda iemesla izraisīta nāve	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) drošuma populācija, saņem terapiju.

* nomināli nozīmīgs.

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neintervences, atklāts, kohortu pētījums (XANTUS) ar iznākumu, tai skaitā trombembolijas notikumu un smagas asiņošanas, centrālu vērtējumu. 6704 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu tika iesaistīti insulta un ar centrālo nervu sistēmu (CNS) nesaistītas embolijas profilaksei klīniskajā praksē.

XANTUS pētījumā vidējie CHADS₂ rādītāji bija 1,9 un HAS-BLED rādītājs bija 2,0, savukārt ROCKET AF pētījumā CHADS₂ un HAS-BLED vidējie rādītāji bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Plaša asiņošana attīstījās 2,1 gadījumā uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu ziņoja 0,2 gadījumos uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu – 0,4 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu vai ar CNS nesaistītu sistēmisku emboliju reģistrēja 0,8 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

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

Pēcreģistrācijas, neintervences pētījumā, kurā tika iesaistīti vairāk nekā 162 000 pacienti no 4 valstīm, pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu rivaroksabāns tika nozīmēts insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei. Vidējais išēmiska insulta rādītājs bija 0,70 (95% TI: 0,44 -1,13) gadījumi uz 100 pacientgadiem. Asiņošanas, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, rādītāji bija 0,43 (95% TI: 0,31-0,59) intrakraniālas asiņošanas gadījumi uz 100 pacientgadiem, 1,04 (95% TI: 0,65-1,66) kuņģa-zarnu trakta asiņošanas gadījumi uz 100 pacientgadiem, 0,41 (95% TI: 0,31-0,53) uroģinātāla trakta asiņošanas gadījumi uz 100 pacientgadiem un 0,40 (95% TI: 0,25-0,65) cita veida asiņošanas gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Tika veikts prospektīvs, randomizēts, atklāts, multicentru, izpētes pētījums ar maskētu mērķa kritēriju novērtējumu (XVERT) 1504 pacientiem (iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem ar iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem bija plānota kardioversija, lai salīdzinātu rivaroksabānu un pielāgotas KVA devas (randomizācijas attiecība 2:1) kardiovaskulāru notikumu profilaksei. Izmantotās stratēģijas bija: kardioversija transezofageālas ehokardiogrammas kontrolē (1-5 dienas ilga terapija pirms procedūras) vai standarta kardioversija (vismaz trīs nedēļas ilga terapija pirms procedūras). Efektivitātes primāro iznākumu (jebkurš insults, pārejoša išēmiska lēkme, ar CNS nesaistīta sistēmiska embolija, miokarda infarkts (MI) un kardiovaskulāra nāve) novēroja 5 pacientiem (0,5%) rivaroksabāna grupā (n=978) un 5 pacientiem (1,0%) KVA grupā (n=492; RR 0,50; 95% TI: 0,15-1,73; modificēta ITT populācija). Galveno drošuma kritēriju (plaša asiņošana) novēroja 6 (0,6%) un 4 (0,8%) pacientiem attiecīgi rivaroksabāna grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RR 0,76; 95% TI: 0,21-2,67; drošuma populācija). Šis paplašinātais pētījums demonstrēja salīdzināmu efektivitāti un drošumu rivaroksabāna un KVA grupā kardioversijas gadījumā.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu

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

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min. saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y₁₂ inhibitoru. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabāna divas reizes dienā un DAPT (*dual antiplatelet therapy*, duāla antiagregantu terapija, tas ir, 75 mg klopidogrela [vai alternatīvs P2Y₁₂ inhibitors] kopā ar acetilsalicilskābi [ASS] mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus, pēc tam lietojot 15 mg rivaroksabāna (vai 10 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 – 49 ml/min.) vienu reizi dienā kopā ar ASS mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6, vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar mazas devas ASS lietošanu.

Primārais drošuma mērķa kritērijs - klīniski nozīmīgas asiņošanas notikumi, tika novērots 109 (15,7%), 117 (16,6%) un 167 (24,0%) personām attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā (attiecīgi RA 0,59; 95% TI: 0,47-0,76; p<0,001 un RA 0,63; TI 95%: 0,50-0,80; p<0,001). Sekundārais mērķa kritērijs (kardiovaskulāru notikumu, KV nāves, MI vai insulta saliktais kritērijs) tika novērots 41 (5,9%), 36 (5,1%) un 36 (5,2%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katra rivaroksabāna lietošanas shēma uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu.

Galvenais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma novērtēšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliskiem notikumiem) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

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

Einstein DVT pētījumā 3449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

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

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā atzinuma. Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kuri bija beiguši 6 līdz 12 venozās trombembolijas terapijas mēnešus atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabāna 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 jebkāda iemesla izraisītas mirstības saliktais kritērijs.

Einstein Choice pētījumā tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā un 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

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

Einstein DVT pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabāns uzrādīja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes kritēriju ($p < 0,0001$ [līdzvērtīguma tests]; RA 0,680 [0,443-1,042], $p = 0,076$ [pārākuma tests]). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus plašas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabāna grupā; RA 0,67 ([95% TI: 0,47-0,95], nominālā p vērtība $p = 0,027$). INR rādītāji 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, RA rivaroksabānam salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,69 (95%TI: 0,35-1,35).

Primārā drošuma iznākuma (plašas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav plaša, notikumi), kā arī

sekundārā drošuma iznākuma (plašas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

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

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1%)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Plaša vai klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Plašas asiņošanas notikumi	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas vienlaicīgi ar KVA, pēc tam tikai KVA.

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums pret iepriekš noteiktu RA 2,0); RA 0,680 (0,443;1,042), $p = 0,076$ (pārākums).

Einstein PE pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabāns uzrādīja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes kritēriju ($p = 0,0026$ (līdzvērtīguma tests); RA 1,123 (0,749-1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes kritērijs plus plašas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ([95% TI: 0,633;1,139], nominālā p vērtība $p = 0,275$). INR rādītāji 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, RA rivaroksabānam salīdzinājuma ar varfarīnu bija 0,642 (95% TI: 0,277-1,484).

Primārā drošuma iznākuma (plašas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav plaša, notikumi) sastopamības rādītājs bija nedaudz mazāks rivaroksabāna terapijas grupā (10,3% [249/2412]) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% [274/2405]). Sekundārā drošuma iznākuma (plašas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija mazāks rivaroksabāna grupā (1,1% [26/2412]) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% [52/2405]) ar RA 0,493 (95% TI: 0,308-0,789).

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

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2419	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomātiska PE un DVT	0	2

		(<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Plaša vai klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Plašas asiņošanas notikumi	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas vienlaicīgi ar KVA, pēc tam tikai KVA.

* $p < 0,0026$ (līdzvērtīgums pret iepriekš noteiktu RA 2,0); RA 1,123 (0,749-1,684).

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

8. tabula. Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopotajā analīzē.

Pētījuma populācija	8281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4150	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Plaša vai klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Plašas asiņošanas notikumi	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas vienlaicīgi ar KVA, pēc tam tikai KVA.

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums pret iepriekš noteiktu RA 1,75); RA 0,886 (0,661-1,186).

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes kritērija plus plašas asiņošanas notikumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar RA 0,771 ([95% TI: 0,614-0,967], nominālā p vērtība $p=0,0244$).

Einstein Extension pētījumā (skatīt 9. tabulu) rivaroksabāns bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primārā drošuma iznākuma (plašas asiņošanas notikumi) sastopamības rādītājs bija skaitliski nenoīmīgi augstāks pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (plašas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas nav plaša, notikumi) sastopamības rādītājs bija augstāks pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

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

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 6 vai 12 mēneši N=602	Placebo 6 vai 12 mēneši N=594

Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Plašas asiņošanas notikumi	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā.

* p<0,0001 (pārākums), RA 0,185 (0,087-0,393).

Einstein Choice pētījumā (skatīt 10. tabulu) 20 mg un 10 mg rivaroksabāna bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes kritēriju. Galvenais drošuma kritērijs (plašas asiņošanas notikumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg un 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

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

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā N=1107	10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā N=1127	100 mg ASS vienu reizi dienā N=1131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne- CNS sistēmiska embolija	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Plašas asiņošanas notikumi	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Simptomātiska recidivējoša VTE vai plaša asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p<0,001(pārākums) 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā; RA=0,34 (0,20-0,59).

** p<0,001 (pārākums) 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā; RA=0,26 (0,14-0,47).

+ 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā; RA=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominālā).

++ 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā; RA=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominālā).

Papildus III fāzes *Einstein* programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohortu pētījums (XALIA) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, plašu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai klīniskajā praksē izpētītu rivaroksabāna ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju.

Rivaroksabāna grupā plašas asiņošanas, atkārtotas VTE un jebkura iemesla nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5%. Bija atšķirīgi pacientu sākuma stāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe. Lai pielāgotu sākuma stāvokļa atšķirībām, tika izmantota iepriekš definēta stratificēta rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās RA plašai asiņošanai, atkārtotai VTE un jebkura iemesla nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabāna un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95% TI: 0,40-1,50), 0,91 (95% TI: 0,54-1,54) un 0,51 (95% TI: 0,24-1,07).

Šie rezultāti klīniskajā praksē ir atbilstoši pierādītajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas, neintervences pētījumā, kurā tika iesaistīti vairāk nekā 40 000 pacienti bez vēža diagnozes anamnēzē no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts DVT un PE ārstēšanai un profilaksei. Simptomātisku/klīniski redzamu VTE/trombembolijas notikumu, kuru rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, rādītāji bija robežās no 0,64 (95% TI: 0,40-0,97) notikumi uz 100 pacientgadiem Lielbritānijā līdz 2,30 (95% TI: 2,11-2,51) notikumi uz 100 pacientgadiem Vācijā. Asiņošanas, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, rādītāji bija 0,31 (95% TI: 0,23-0,42) intrakraniālas asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem, 0,89 (95% TI: 0,67-1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem, 0,44 (95% TI: 0,26-0,74) uroģinātāla trakta asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem un 0,41 (95% TI: 0,31-0,54) cita veida asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem.

Pediatriiskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriiskās populācijas pacientiem

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, daudzcentru pediatriiskajos 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, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatriiskās populācijas pacienti (no dzimšanas līdz <18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE.

Pētījumā piedalījās 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 (*central venous catheter related*, CVC) VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 37/165 pacienti salīdzinājuma zāļu grupā), cerebrālo venozo un sinusa trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 43/165 pacienti salīdzinājuma zāļu grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 84/165 pacienti salīdzinājuma zāļu 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 vecumā 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 vecumā <6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabāna grupā un 9 pacientiem salīdzinājuma zāļu grupā).

VTE provocējošus pastāvīgus, pārejošus vai vienlaicīgi pastāvīgus un pārejošus riska faktorus atklāja 438 (87,6%) bērniem.

Pacienti saņēma sākotnēju ārstēšanu ar NFH, mazas molekulārās masas 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 mēnešus (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 – plaša asiņošana un klīniski nozīmīga asiņošana, kas nav plaša (KNNPA). Visus efektivitātes un drošuma kritērijus centrāli izvērtēja neatkarīga komiteja, saglabājot maskētu ārstēšanas sadalījumu. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir apkopoti tālāk 11. un 12. tabulā.

Rivaroksabāna grupā recidivējoša VTE radās 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinājuma zāļu grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais plašas asiņošanas un KNNPA iznākums tika ziņots 10 no 329 pacientiem (3%) rivaroksabāna grupā un 3 no 162 pacientiem (1,9%) salīdzinājuma zāļu grupā. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE plus plašas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabāna grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinājošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabānu, trombotiskā bojājuma normalizāciju atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā novēroja 128 no 335 pacientiem, bet salīdzinājošās terapijas grupā – 43 no 165 pacientiem. Šīs atrades kopumā bija līdzīgas visās vecuma grupās. 119 bērniem (36,2%) rivaroksabāna grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinājuma zāļu grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās.

Notikums	Rivaroksabāns N=335*	Salīdzinājuma zāles 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 + asimptomātiskas novirzes 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 + asimptomātiskas novirzes + 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 + plaša 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 analīzes kopa (*full analysis set*), visi bērni, kuri bija randomizēti.

12. tabula. Drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās.

Notikums	Rivaroksabāns N=329*	Salīdzinājuma zāles N=162*
Salikts: plaša asiņošana + KNNPA (primārais drošuma iznākums)	10 (3.0%, 95% TI: 1.6% -5.5%)	3 (1.9%, 95% TI: 0.5%-5.3%)
Plaša 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 analīzes kopa (*safety analysis set*), visi bērni, kuri bija randomizēti un saņēma vismaz 1 pētījuma zāļu devu.

Rivaroksabāna efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatrikajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežuma sastopamība bija lielāka VTE pediatrikajai populācijai, salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar maskēšanu apstiprinātu mērķa kritēriju rivaroksabānu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē bija tromboze un diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāvēja augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs — gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu pārtrauca priekšlaicīgi pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabāna grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. 59 pacienti tika randomizēti 20 mg rivaroksabāna (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min.) grupā, bet 61 pacients grupā, kura saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas notikumi radās 12% pacientu, kuri bija randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiska insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Plaša asiņošana radās 4 pacientiem (7%) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu atsaucēs zālēm, kas satur rivaroksabānu, 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.

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

Rivaroksabāna 2,5 mg un 10 mg tablešu uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80-100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/sāta stāvoklī. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar uzturu neietekmē rivaroksabāna AUC vai C_{max} .

Tā kā uzsūkšanās apjoms ir ierobežots, noteikts, ka tukšā dūšā lietotas 20 mg tabletes vidējā perorālā biopieejamība ir 66%. Lietojot 20 mg rivaroksabāna tabletes kopā ar uzturu, tika novērota vidējā AUC palielināšanās par 39%, salīdzinot ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, kas liecina par gandrīz pilnīgu uzsūkšanos un augstu perorālu biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabāna tabletes ir jālieto ēdienreizi laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabāna farmakokinētika ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg reizi dienā tukšā dūšā. Pēc ēšanas lietotas rivaroksabāna 10 mg, 15 mg un 20 mg tabletes iedarbojas proporcionāli devai. Lietojot lielākas rivaroksabāna devas, tā uzsūkšanos ierobežo šķīdība, kā arī, palielinot devu, samazinās biopieejamība un uzsūkšanās ātrums.

Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar 30% līdz 40% interindividuālām atšķirībām (CV%).

Rivaroksabāna uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabāna granulātu, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, salīdzinājumā ar tablešu lietošanu, tika novērota AUC samazināšanās par 29% un C_{max} samazināšanās par 56%. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabāna iedarbība samazinās vēl vairāk. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabāna ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un attiecīgi samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un C_{max}) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabāna tableti lietoja iekšķīgi veselā veidā, vai arī sasmalcinātu tableti iejauc ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidr ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabāna farmakokinētisko

profilu, kas ir proporcionāls devai, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabāna devām.

Pediatriskā populācija

Bērni saņēma rivaroksabānu saturošu tableti vai suspensiju iekšķīgai lietošanai barošanas vai uztura uzņemšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabāna uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas uzsūkšanās ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabāna absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Novēroja relatīvās biopieejamības samazināšanos pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas), kas liecina par ierobežotu lielāku devu uzsūkšanos pat pēc lietošanas ēdienreīzu laikā.

20 mg rivaroksabāna tabletes jālieto barošanas laikā vai ēdienreīzu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Pediatriskā populācija

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

Biotransformācija un eliminācija

Pieaugušajiem apmēram 2/3 lietotās rivaroksabāna devas sadalās metabolisma rezultātā un puse no šī daudzuma tiek izvadīta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusi 1/3 lietotās devas tiek pakļauta tiešai izvadīšanai caur nierēm ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas rezultātā.

Rivaroksabāns tiek metabolizēts ar CYP3A4, CYP2J2 un no CYP neatkarīga mehānisma rezultātā. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabāns ir P-gp transportproteīnu (P-glikoproteīns) un Bcrp (*breast cancer resistance protein*, krūts vēža rezistences proteīns) substrāts. Neizmainīts rivaroksabāns ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabāna sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/st., to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi, eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabāna terminālais plazmas eliminācijas pusperiods jauniem cilvēkiem ir no 5 līdz 9 stundām, bet gados vecākiem cilvēkiem terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām.

Pediatriskā populācija

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

Īpašas pacientu populācijas

Dzimums

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības

starp vīriešiem un sievietēm. Izpētes analīze neatklāja būtiskas rivaroksabāna iedarbības atšķirības starp vīriešu un sieviešu dzimuma bērniem.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem ar apmēram 1,5 reizes lielākām vidējām AUC vērtībām, kas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu kopējo un nieru klīrensu. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

Pieaugušajiem ekstremāliai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija tikai neliela ietekme uz rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērniem rivaroksabāna deva tiek noteikta ņemot vērā ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabāna iedarbību bērniem.

Etniskās atšķirības

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabāna farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās rases, afroamerikāņu, latīņamerikāņu, japāņu vai ķīniešu izcelsmes pacientiem.

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

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai) tika novērotas tikai nelielas rivaroksabāna farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabāna AUC palielināšanās vidēji 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu indivīdu kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai) būtiski palielinājās rivaroksabāna vidējais AUC (2,3 reizes), salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem. Nesaiņītās vielas AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem bija arī samazināta rivaroksabāna eliminācija caur nierēm, līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem, Xa faktora aktivitātes inhibīcija palielinājās 2,6 reizes; līdzīgi PT pagarināšanās bija 2,1 reizi lielāka. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabānu, kā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

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

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem tika novērota pastiprināta rivaroksabāna iedarbības korelācija ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpi, kas noteikta pēc kreatinīna klīrensa rādītājiem. Indivīdiem 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 rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgā farmakodinamiskās iedarbības pastiprināšanās bija vairāk izteikta. Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija palielinājās attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem līdzīgi PT pagarināšanās bija attiecīgi 1,3, 2,2 un 2,4 reizes lielāka. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka rivaroksabānu varētu izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min. Rivaroksabāns piesardzīgi jālieto pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15 – 29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem no 1 gada vecuma ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums <50 ml/min./1,73 m²) nav pieejami.

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabānu lietoja akūtas VTE ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90% no paredzētā intervāla) 2–4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devu intervāla laikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un 32 (6–239) mikrogrami/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90% intervāls) vērtības pediatrikās populācijas pacientiem ar akūtu VTE, lietojot ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabāna devu, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, ar paraugu ņemšanas intervāliem, kas aptuveni atspoguļo maksimālo un minimālo koncentrāciju devu starplaikā.

13. tabula. Statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība [90% intervāls]) par rivaroksabāna līdzsvara koncentrāciju (mikrogrami/l) plazmā atkarībā no dozēšanas shēmas un vecuma.

Laika intervāli								
Vienu reizi dienā	N	12 - < 18 gadi	N	6 -< 12 gadi				
Pēc 2,5-4 stundām	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Pēc 20-24 stundām	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Divas reizes dienā	N	6 -< 12 gadi	N	2 -< 6 gadi	N	0.5 -< 2 gadi		
Pēc 2,5-4 stundām	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.a.		
Pēc 10-16 stundām	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.a.-n.a.)		
Trīs reizes dienā	N	2 -< 6 gadi	N	No dzimšanas - < 2 gadi	N	0.5 -< 2 gadi	N	No dzimšanas - < 0.5 gadi
Pēc 0,5-3 stundām	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
Pēc 7-8 stundām	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.a. = nav aprēķināts.

Statistikas aprēķiniem vērtības zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (LLOQ, *lower limit of quantification*) tika aizvietotas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mikrogrami/l).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) vērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti vislabāk redzama, izmantojot $E_{\max}$ modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Līkne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, atskaites PT bija aptuveni 13 s un līkne ap 3 līdz 4 s/(100 mikrogrami/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē atbilda rezultātiem veselām pētāmām personām.

Pediatrikā 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 priekškambaru mirdzēšanu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabāna farmakoloģisko iedarbību (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja toksisku ietekmi uz embriju un augli (pēcimplantācijas augļa bojāeja, aizkavēta/progresējoša pārkaulošanās, multipli gaiši aknu plankumi), palielinātu bieži sastopamo patoloģiju biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā ar žurkām tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, ievadot mātītei toksiskas devas.

Rivaroksabāna iedarbību pārbaudīja žurku mazuļiem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas, novērojot tikai ar devas lielumu nesaistītu asiņošanu smadzenēs. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Nātrija laurilsulfāts

Hipromeloze 2910

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

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

Caurspīdīgi PVH/PVDH alumīnija blisteri kartona kastītē.

Iepakojumi pa 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 90, 98 vai 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroksabāna tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārbaudot, ka zonde kuņģī ievietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabāna uzsūkšanās ir atkarīga no aktīvās vielas atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabāna ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos, tādējādi samazinot aktīvās vielas iedarbību. Pēc sasmalcinātas rivaroksabāna 15 mg vai 20 mg tabletes lietošanas nekavējoties jāseko enterālai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Auxilia Pharma OÜ, Salme 33, 50106, Tartu, Igaunija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

20-0125

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020.gada 9.novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024