

ZĀLU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Runaplox 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 34,46 mg laktozes (monohidrāta formā), 0,0006 mg saulrieta dzeltenā FCF alumīnija lakas (E 110) un 0,057 tartrazīna alumīnija lakas (E 102).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀLU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, apala, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu “2.5” vienā pusē, diametrs 6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Runapļax kombinācijā tikai ar acetilsalicilskābi (ASS) vai ASS kopā ar klopidoġrelu vai tiklopidīnu ir paredzēts lietošanai pieauguāiem pacientiem aterotrombotisku notikumu profilaksei pēc akūta koronārā sindroma (AKS) ar diagnosticētu paaugstinātu sirds biomarķieru koncentrāciju (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakāpunktu).

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 2,5 mg divas reizes dienā.

- *AKS*

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

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

Ārstēšana ar rivaroksabanu jāsāk pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma (tai skaitā revaskularizācijas procedūrām) stabilizācijas; ātrākais 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un laikā, kad parasti tiek

pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

- KAS/PAS

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

Pacientiem pēc veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ ārstēšanu nedrīkst uzsākt, kamēr nav nodrošināta hemostāze (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

- AKS, KAS/PAS

Vienlaicīga lietošana ar antiagregantu terapiju

Pacientiem ar akūtu trombotisku notikumu vai pēc asinsvadu procedūras, ja nepieciešams saņemt duālu antiagregantu terapiju, iespējas turpināt lietot 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā jāizvērtē atkarībā no notikuma vai procedūras veida un antiagregantu režīma. Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar duālu antiagregantu terapiju, pētīta pacientiem:

- ar nesenu AKS kombinācijā ar ASS un klopidoģrelu/tiklopidīnu (skatīt 4.1. apakšpunktu), un
- pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ kombinācijā ar ASS un, ja piemērojams, īslaicīgu klopidoģrela lietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

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

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņšana ar rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomaiņšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot rivaroksabana terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja pārejas laikā. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, pārejas laikā jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka rivaroksabans var veicināt INR paaugstināšanos. Pacientiem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pirmajās divās terapijas nomaiņšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva, kas atbilst INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabanu, gan KVA, INR nedrīkst noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Tiklīdz rivaroksabana lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Parenterālo antikoagulantu nomaiņšana ar rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomaiņšana ar parenterāliem antikoagulantiem

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

Īpašas pacientu grupasNieru darbības traucējumi

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 - 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta.

Tāpēc rivaroksabans šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti

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

Asiņošanas risks palielinās, palielinoties vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

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

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc rivaroksabanu nav ieteicams lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

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

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

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.
- Bojājums vai stāvoklis, ja tas uzskatāms par paaugstinātu smagas asiņošanas risku. Tā var būt esoša vai nesen bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena galvas vai muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.
- Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna derivātiem (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).
- AKS ārstēšana vienlaicīgi ar trombolītiskiem līdzekļiem pacientiem ar insultu vai tranzitoru išēmisku lēkmi (TIL) anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- KAS/PAS ārstēšana vienlaicīgi ar ASS pacientiem, kuriem iepriekš ir bijis hemorāģisks vai lakunārs insults, vai jebkāda veida insults, kas bijis iepriekšējā mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas atbilst *Child Pugh B* un *C* pakāpei (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte AKS pacientiem ir pētīta, to lietojot vienlaicīgi ar antitrombotiskiem līdzekļiem – tikai ASS vai ASS kopā ar klopīdogrelu/tiklopīdīnu. Pacientiem ar KAS/PAS, kuriem ir augsts išēmisko notikumu risks, 2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā efektivitāte un drošums tika pētīts kombinācijā ar ASS. 2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte, lietojot to vienlaikus ar antiagreganta ASS monoterapiju vai ASS plus īslaicīgi klopīdogrelu, ir pētīta pacientiem pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ. Ja šāda terapija nepieciešams, duālai antiagregantu terapijai ar klopīdogrelu jābūt īslaicīgai; jāizvairās no ilgstošas duālas antiagregantu terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana vienlaikus ar citiem antitrombotiskiem līdzekļiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta un tā netiek rekomendēta.

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

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

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, kas lietota papildus viena vai divu antiagregantu terapijai. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratoriski testi, ko atzīst par nepieciešamiem, varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Tādēļ rivaroksabana lietošana kombinācijā ar divu antiagregantu terapiju pacientiem ar zināmu paaugstinātu asiņošanas risku jāvērtē, ņemot vērā ieguvumu no aterotrombotisko notikumu profilakses. Turklāt šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana

koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi vai trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna 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). Ja pacienti tiek ārstēti ar rivaroksabanu un antiagregantiem, vienlaicīgu terapiju ar NSPL drīkst parakstīt tikai tad, ja ārstēšanas ieguvums pārsniedz asiņošanas risku.

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, ja ir:

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

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar AKS un KAS/PAS:

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

Pacienti ar vēzi

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

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabanu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošana (TAVA). Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta

pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar rivaroksabanu.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Pacienti ar insultu un/vai TIL anamnēzē

Pacienti ar AKS

Rivaroksabans pa 2,5 mg ir kontrindicēts AKS ārstēšanai pacientiem ar insultu vai TIL anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētīti daži AKS pacienti ar insultu vai TIL anamnēzē, bet ierobežotie dati par efektivitāti liecina, ka šiem pacientiem nenovēroja ieguvumu no terapijas.

Pacienti ar KAS/PAS

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

Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ, kā arī pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē nav pētīti. Šos pacientus, kuri saņem duālu antiagregantu terapiju, nevajadzētu ārstēt ar 2,5 mg rivaroksabana.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

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

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas saistīts ar rivaroksabana lietošanu vienlaicīgi ar neiroaksiālu anestēziju (epidurālu/spinālu) vai spinālu punkciju, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskais profils. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu, vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, nav zināms.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

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

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabana lietošanu tika ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks šo reakciju rašanās risks pacientiem ir terapijas kursa sākumā: reakcija lielākajā daļā gadījumu sākās pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Rivaroksabana lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās pirmie nopietnie izsitumi uz ādas (piemēram, izsitumi izplatās, kļūst intensīvāki un/vai veidojas pūslīši), vai parādās kāda cita paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar gļotādas bojājumu.

Informācija par palīgvielām

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

Runaplast satur saulrieta dzelteno FCF alumīnija laku (E110). Šī palīgviela var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Runaplast satur tartrazīna alumīnija laku (E102). Šī palīgviela var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Runaplast satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

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

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonavīru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,6/2,5 reizes un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu 1,7/1,6 reizes ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, 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 rivaroksabana eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir faktors, kas papildina nieru darbības traucējumu ietekmi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Antikoagulanti

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

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

Klopidogrels (300 mg sākumdeva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asinesteces laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem. Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti paaugstina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSAI/SNAI

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

Varfarīns

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā jānosaka rivaroksabana 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 rivaroksabana iedarbību.

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana C_{trough} laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu. Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem

(piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)) arī var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inducētāju vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi uzraudzīts, lai konstatētu pazīmes un simptomus, kas varētu norādīt uz trombozi.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4. Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratoriski rādītāji

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav pierādīta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans ir kontrindicēts grūtniecības laikā, jo tas var radīt reproduktīvu toksicitāti un būtiskas asiņošanas risku, un ir pierādīts, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroksabana drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc rivaroksabans ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atgriezties no tās.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula. III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās 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 22. diena un turpmāk: 20 mg Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg	21 mēnesis
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	329	Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju	7750	20 mg	41 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc 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 tikai 10 mg	47 mēneši
	3,256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu.

**Pētījumā VOYAGER PAD

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

2. tabula. Asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu 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
VTE profilakse slimniekiem ar diagnozi	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse	28 gadījumi uz 100	2,5 gadījumi uz 100

pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju	patientgadiem	patientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 patientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 patientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 patientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 patientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 patientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 patientgadiem*** [#]

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

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

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Biežums definēts kā:

ļoti bieži ($\geq 1/10$),

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$),

ļoti reti ($< 1/10\,000$),

nav zināmi: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratoriski rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā palielināts trombocītu skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā 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			Eozinofilā pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas AIAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asiņošana muskulī		Sekundāras fasciālas išēmijas sindroms asiņošanas dēļ
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				

Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā nogurums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināta LDH koncentrācija ^A , paaugstināta lipāzes koncentrācija ^A , paaugstināta amilāzes koncentrācija ^A ,			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanerisma ^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 sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamās blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai

orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (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., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificētu atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots par labi zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, fasciālas išēmijas sindroma (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

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

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Lietojot par terapeitiskām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai vēl lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās ekspozīcijas plazmā pieaugumu.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskās darbības antagonists (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Rīcība asiņošanas gadījumā

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

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas ir rivaroksabana farmakodinamiskās darbības antagonists, vai specifiska prokoagulanta tipa līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim klīniskajā praksē ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitrē atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver

koagulācijas speciālista konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n=22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti - 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK 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 palielinās atkarībā no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana terapijas laikā nav nepieciešama koagulācijas rādītāju kontrole. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

AKS

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

klopidogrelu, 0,9 % saņēma tiklopidīnu un 0,3 % saņēma prasugrelu.

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

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

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

5. tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kuriem tika veikta perkutāna koronārā intervence (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Drošuma rezultāti šajā apakšgrupā pacientiem, kuriem tika veikta PCI atbilda vispārējiem drošuma rezultātiem.

80 % pacientu, kuri piedalījās pētījumā, bija paaugstināts biomarkieru (troponīna vai CK-MB) līmenis un iepriekš nebija bijis insults vai tranzīora išēmiska lēkme. Efektivitātes un drošuma rezultāti šajā pacientu populācijā arī atbilda vispārējiem rezultātiem.

4. tabula. Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS2 TIMI 51

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu ^{a)}	
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5114 n (%)	Placebo N=5113 n (%)
	Riska attiecība (95 % TI) p vērtība ^{b)}	
Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulāra nāve	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002***	143 (2,8 %)
Jebkādas etioloģijas nāve	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002***	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Insults	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenta tromboze	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033***	87 (1,7 %)

a) modificēta ārstēt plānoto pacientu analīzes kopa (ārstēt plānoto pacientu kopējās analīzes par stenta trombozi kopa)

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p vērtība

- * statistiski pārāks
 ** nomināli ticams

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

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

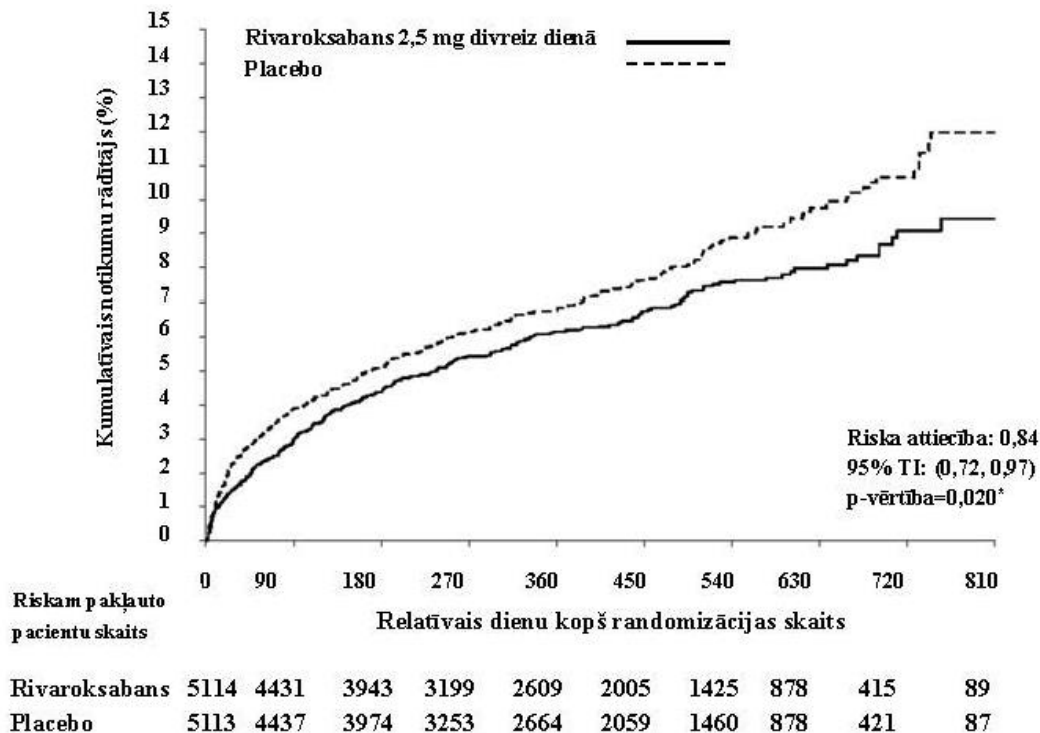
- a) modificēta ārstēt plānoto pacientu analīzes kopa (ārstēt plānoto pacientu kopējās analīzes par stenta trombozi kopa)
 b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība
 ** nomināli ticams

6. tabula. Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu ^{a)}	
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5115 n (%)	Placebo N=5 125 n (%)
	Riska attiecība (95 % TI) p vērtība ^{b)}	
Ne-KAŠ TIMI smaga asiņošana	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Letāla asiņošana	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptomātiska intrakraniāla hemorāģija	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotensija, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu ievadīšana	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
4 vai vairāk asins vienību pārlišana 48 stundu laikā	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu
 b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p-vērtība
 * statistiski ticams

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

KAS/PAS

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

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

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

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

Izslēgšanas kritēriji ietvēra nepieciešamību saņemt duālu antiagregantu terapiju vai ārstēšanu ar citu ne-

ASS antiagregantu vai iekšķīgi lietojamu antikoagulantu, pacientus ar augstu asiņošanas risku vai sirds mazspēju ar izsviedes frakciju < 30% vai III vai IV funkcionālo klasi saskaņā ar Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikāciju, vai išēmisku, nelakunāru insultu 1 mēneša anamnēzē vai jebkad pārciestu hemorāģisku vai lakunāru insultu.

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

Tika novērota nozīmīga primārā drošuma iznākuma (smagas asiņošanas gadījumi saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju) palielināšanās pacientiem, kuri lietoja 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai 100 mg ASS dienā (skatīt 8. tabulu).

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

40 mg pantoprazola lietošana vienu reizi dienā papildus antitrombotiskām pētījuma zālēm pacientiem, kuriem klīniski nebija nepieciešami protonu sūkņa inhibitori, neuzrādīja ieguvumu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas notikumu (t.i., kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanas, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas čūlas vai kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas obstrukcijas vai perforācijas) profilaksē; notikumu biežums kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā bija 0,39/100 pacientgadiem 40 mg pantoprazola vienu reizi dienā grupā un 0,44/100 pacientgadiem placebo vienu reizi dienā grupā.

7. tabula. Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

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

a) ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze

b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

* Primārā efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.

1xd: vienu reizi dienā; 2xd: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; KM %: Kaplāna-Meijera analīze par kumulatīvo saslimstības risku pēc 900 dienām; KV: kardiovaskulāra; MI: miokarda infarkts

8. tabula. Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

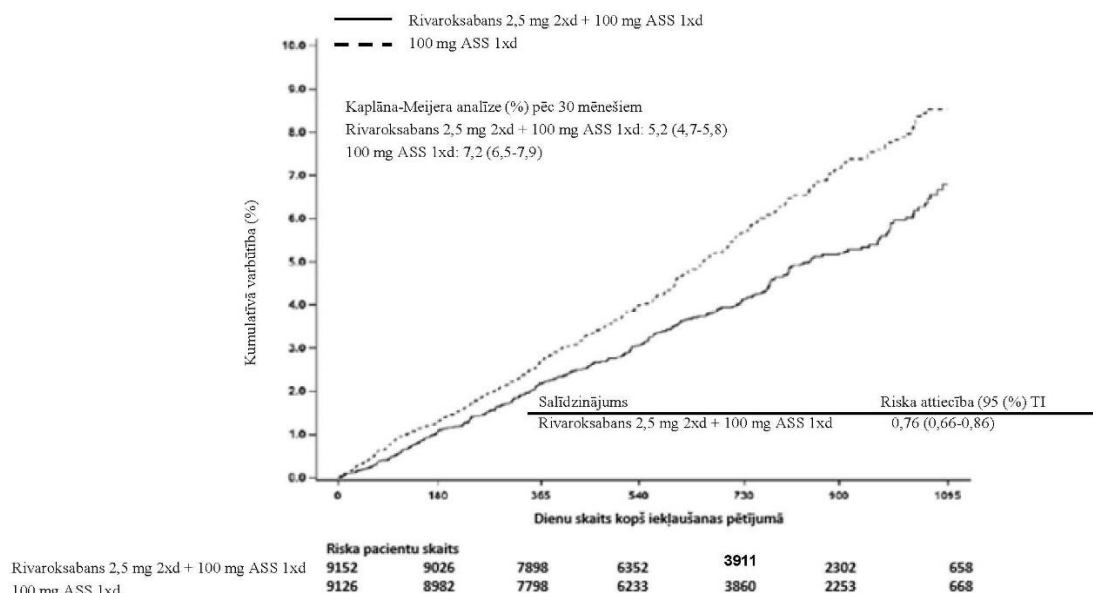
Pētījuma populācija	Pacienti ar KAS/PAS a)		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg 2xd kombinācijā ar ASS 100 mg 1xd, N=9152 n (kum. risks %)	ASS 100 mg 1xd N=9126 n (kum. risks %)	Riska attiecība (95 % TI) p vērtība ^{b)}
Smaga asiņošana saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju	288 (3,9%)	170 (2,5%)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

a) ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze

b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

1xd: vienu reizi dienā; 2xd: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; Kum. risks: kumulatīvais saslimstības risks (Kaplāna-Meijera analīze) pēc 30 mēnešiem; ISTH: Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība

2. attēls. Laiks līdz primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (insults, miokarda infarkts vai kardiovaskulāra nāve) pētījumā COMPASS



1xd: vienu reizi dienā; 2xd: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls

Pacienti pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ Pivotalā III fāzes dubultmaskētā **VOYAGER PAD** pētījumā 6564 pacienti pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām antiagregantu terapijas grupām: 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā vai ASS 100 mg vienu reizi dienā, izmantojot attiecību 1: 1. Pacientiem tika atļauts papildus saņemt klopidoģrela standarta devu vienu reizi dienā līdz 6 mēnešiem. Pētījuma mērķis bija pierādīt rivaroksabana kombinācijā ar ASS efektivitāti un drošumu miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas vai vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas novēršanai pacientiem pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ. Tika iekļauti pacienti ≥ 50 gadu vecumā ar dokumentētu vidēji smagu vai smagu simptomātisku apakšējās ekstremitātes aterosklerotisku PAS, par ko liecināja visi turpmāk minētie rādītāji: klīniskie (t.i., funkcionāli ierobežojumi), anatomiskie (t.i., PAS radioloģiski pierādījumi distāli no iegurņa ārējās artērijas) un hemodinamiskie (potītes brahiālais indekss [PBI] $\leq 0,80$ vai kāju pirksta brahiālais indekss [KPBI] $\leq 0,60$ pacientiem bez iepriekšējas ekstremitātes revaskularizācijas vai PBI $\leq 0,85$ vai KPBI $\leq 0,65$ pacientiem ar iepriekšēju ekstremitātes revaskularizāciju). Pacienti, kuriem bija nepieciešama duāla antiagregantu terapija > 6 mēneši, vai jebkura papildu antiagregantu terapija, izņemot ASS un klopidoģrelu, vai perorāla antikoagulantu terapija, kā arī pacienti, kuriem anamnēzē bija intrakraniāla asiņošana, insults vai PIL, kā arī pacienti ar aGfā < 15 ml/min, tika izslēgti no pētījuma. Vidējais novērošanas laiks bija 24 mēneši, un maksimālais novērošanas laiks bija 4,1 gads. Iekļauto pacientu vidējais vecums bija 67 gadi, un 17 % pacientu bija vecāki par 75 gadiem. Mediānais laiks pēc indeksa revaskularizācijas procedūras līdz pētījuma terapijas uzsākšanai vispārējā populācijā bija 5 dienas (6 dienas pēc ķirurģiskās un 4 dienas pēc endovaskulārās revaskularizācijas, ieskaitot hibrīdās procedūras). Kopumā 53,0 % pacientu saņēma īslaicīgu klopidoģrela pamatterapiju mediāno laika

periodu 31 dienu. Saskaņā ar pētījuma protokolu pētījuma ārstēšanu varēja uzsākt, cik drīz vien iespējams, bet ne vēlāk kā 10 dienas pēc veiksmīgas kvalificējošas revaskularizācijas procedūras un hemostāzes nodrošināšanas. Ārstēšana ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā bija pārāka par ASS monoterapiju primārā saliktā iznākuma – miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas un vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas, – samazināšanā (skatīt 9. tabulu). Tika novērota primārā drošuma iznākuma – TIMI masīvas asiņošanas – gadījumu skaita palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu un ASS, bet letālu vai intrakraniālu asiņošanu skaits nepalielinājās (skatīt 10. tabulu). Sekundārie efektivitātes iznākumi tika pārbaudīti iepriekš noteiktā hierarhiskā secībā (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā VOYAGER PAD

Pētījuma populācija	Pacienti pēc nesēnām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ ^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od N=3286 n (kum. risks %) ^{c)}	ASS 100 mg od N=3278 n (kum. risks %) ^{c)}	Riska attiecība (95 % TI) ^{d)}
Primārais efektivitātes iznākums ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)}*
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Išēmisks insults	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- KV nāve	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akūta ekstremitātes išēmija ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Vaskulāras etioloģijas plaša amputācija	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundārie efektivitātes iznākumi			
Neplānota indeksa ekstremitātes revaskularizācija ekstremitātes išēmijas recidīva dēļ	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Hospitalizācija trombotiska rakstura koronāra vai perifēra notikuma dēļ (jebkura apakšējā ekstremitāte)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p = 0,0001 ^{e)} *
Jebkādas etioloģijas nāve	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE notikumi	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

^{a)} ārstēt plānoto pacientu kopa, primārā analīze; ICAC izvērtēta

^{b)} salikts – MI, išēmisks insults, KV nāve (KV nāve un nezināmas etioloģijas nāve), AEI un vaskulāras etioloģijas plaša amputācija

^{c)} tiek ņemts vērā tikai pirmais analizējamā iznākuma notikuma gadījums no pacienta datu apjoma

^{d)} RA (95% TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

^{e)} Vienpusējas p-vērtības pamatā ir log-rank tests, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

^{f)} akūta ekstremitātes išēmija tiek definēta kā pēkšņa būtiska ekstremitātes perfūzijas pasliktināšanās vai nu ar jaunu pulsa deficītu, vai arī nepieciešamību veikt terapeitisku iejaukšanos (t.i., trombolīze vai trombektomija, vai steidzama revaskularizācija), kurai nepieciešama hospitalizācija.

* Efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.

AEI: akūta ekstremitātes išēmija; bid: divas reizes dienā; od: vienu reizi dienā; TI: ticamības intervāls; MI: miokarda infarkts; KV: kardiovaskulārs; ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja (Independent Clinical Adjudication Committee)

10. tabula. Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā VOYAGER PAD

Pētījuma populācija	Pacienti pēc nesēnām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ ^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od N=3256 n (kum. risks %) ^{b)}	ASS 100 mg od N=3248 n (kum. risks %) ^{b)}	Riska attiecība (95 % TI) ^{c)} p-vērtība ^{d)}
Masīva asiņošana saskaņā ar TIMI klasifikāciju (KAS/bez KAS)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Letāla asiņošana	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniāla asiņošana	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hb samazināšanos $\geq 5\text{g/dl}$ / Hct samazināšanos $\geq 15\%$	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Masīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Letāla asiņošana	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Neletāla asiņošana kritiski svarīgos orgānos	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
Klīniski nozīmīga, ne-masīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

^{a)} Drošuma analīzes kopa (visi randomizētie pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu), ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja

^{b)} n = pacientu skaits ar blakusparādībām, N = riskam pakļauto pacientu skaits, % = $100 * n/N$, n/100p-gadi = to pacientu skaita attiecība, kuriem tika novērotas blakusparādības / kumulatīvais riskam pakļautais laiks

^{c)} RA (95 % TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

^{d)} Divpusējā p-vērtība aprēķināta, par pamatu izmantojot log-rank testu, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

KAS ar sirds mazspēju

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

Primārā efektivitātes analīze (t.i., visu cēloņu izraisītas mirstības, MI vai insulta apvienojums) neliecināja par statistiski nozīmīgu atšķirību starp 2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā grupu un placebo grupu ar RA = 0,94 (95% TI 0,84 - 1,05), p = 0,270. Vērtējot visu cēloņu mirstību, nenovēroja atšķirību rivaroksabana un placebo grupā notikumu skaita ziņā (notikumu biežums 100 pacientgados: 11,41 vs 11,63, RA: 0,98; 95% TI: 0,87 līdz 1,10; p = 0,743). MI notikumu biežums 100 pacientgados (rivaroksabans vs placebo) bija 2,08 vs 2,52 (RA 0,83; 95% TI: 0,63 līdz 1,08; p = 0,165) un insulta gadījumā notikumu biežums 100 pacientgados bija 1,08 vs 1,62 (RA: 0,66; 95% CI: 0,47 līdz 0,95; p = 0,023). Galveno drošuma iznākumu (t.i., letālas asiņošanas vai asiņošanas kritiskā vietā kombinācija ar paliekoša darbības zuduma potenciālu) novēroja 18 (0,7%) pacientiem, kuri saņēma 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā, un 23 (0,9%) pacientiem placebo grupā (RA = 0,80; 95% TI 0,43 -

1,49; $p = 0,484$). Rivaroksabana grupā, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs ISTH smagas asiņošanas pieaugums (notikuma biežums 100 pacientgados: 2,04 vs 1,21, RA 1,68; 95% TI: 1,18 līdz 2,39; $p = 0,003$).

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

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par rivaroksabanu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu ārstēšanai.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Rivaroksabana 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 pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai $C_{\max}$. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Rivaroksabana farmakokinētiskā darbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā.

Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama šķīšanas ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas.

Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar 30 % līdz 40 % atšķirībām (CV %) dažādiem cilvēkiem.

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

Zāļu biopieejamība (AUC un $C_{\max}$) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu perorāli, vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai suspendēja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrās ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāls devai, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

Rivaroksabans tiek metabolizēts CYP3A4, CYP2J2 un no CYP neatkarīgu mehānismu ceļā.

Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir P-gp transportproteīnu (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

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

Īpašas populācijas

Dzimums

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

Gados vecāki pacienti

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

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

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

Etniskās atšķirības

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh A* pakāpe) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (rivaroksabana AUC pieaugums vidēji 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh B* pakāpe) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītās vielas AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem bija arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

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

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

Nieru darbības traucējumi

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, kas noteikta pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15 – 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarinājās attiecīgi 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav sagaidāms, ka rivaroksabanu varētu izvadīt dialīzes ceļā.

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, nav pierādīta, ja lietošanas indikācija ir AKS un KAS/PAS.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Efeki, kurus novēroja atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, galvenokārt bija saistīti ar pārāk lielu rivaroksabana farmakodinamisko aktivitāti. Pie klīniski nozīmīgiem 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 rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja toksisku ietekmi uz embriju un augli (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā izmantoja žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
 Nātrija laurilsulfāts (E 487)
 Hipromeloze (aizvietošanas tips 2910) (E 464)
 Kroskarmelozes nātrija sāls (E 468)
 Magnija stearāts (E 470b)
 Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
 Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (aizvietošanas tips 2910) (E 464)
 Makrogols 3350 (E 1521)
 Titāna dioksīds (E 171)
 Tartrazīna alumīnija laka (E 102)
 Indigokarmīna alumīnija laka (E 132)
 Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E 110)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs vai necaurredzams PVH/PVDH alumīnija folijas blisteris
 Iepakojuma lielumi: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 60, 98, 100, 168 un 196 apvalkotās tabletes.

Caurspīdīgs vai necaurredzams PVH/PVDH alumīnija folijas perforēts dozējamu vienību blisteris
 Iepakojuma lielumi: 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 42 x 1, 56 x 1, 98 x 1, 100 x 1 apvalkotās tabletes.

ABPE tablešu trauciņš ar PP bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu, kas satur desikantu (silikagelu).
 Iepakojuma lielums: 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliedzinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Pēc sasmalcinātas rivaroksabana 2,5 mg tabletes lietošanas

nekavējoties jāseko enterālajai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0165

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 6. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 5. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024