

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Teva 15 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 125,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Katra apvalkotā tablete satur 167,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Oranža, apaļa apvalkotā tablete aptuveni 7 mm diametrā, ar iespaidumu "T" vienā tabletes pusē un „3R” - otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu ≥ 75 gadiem, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē.

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

Pediatriskā populācija

Venozās trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem

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

Rivaroxaban Teva terapija jāturpina ilgstoši, ar noteikumu, ka insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums pārsniedz asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, pacientam jālieto Rivaroxaban Teva nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, 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 turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

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

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējošas DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgās DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir blakusslimības ar komplikācijām vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Teva 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Teva 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

Terapijas ilgums un deva jāizvēlas individuāli, rūpīgi izvērtējot ārstēšanas ieguvuma un asiņošanas riska attiecību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Laika periods	Devu shēma	Kopējā dienas deva
Recidivējošas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.-21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
	Sākot no 22. dienas	20 mg vienu reizi dienā	20 mg
Recidivējošas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu ilgās DVT vai PE terapijas pabeigšanas	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Ja deva ir aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā lieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Rivaroxaban Teva jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban Teva devu 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 deva ir aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā zāles lieto vienu reizi dienā, pacientam jālieto Rivaroxaban Teva nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar Rivaroxaban Teva bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devu bērniem un pusaudžiem tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

- Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg:
ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa masa 50 kg un vairāk:
ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva
- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg ir pieejamas citas zāļu formas.

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

Ārstēšana bērniem un pusaudžiem jāturpina vismaz 3 mēnešus. Ja tas ir klīniski nepieciešams, ārstēšanas ilgumu var pagarināt līdz 12 mēnešiem. Dati, kas apliecinātu devas samazināšanas

lietderību bērniem pēc 6 mēnešus ilgas terapijas, nav pieejami. Ārstēšanas turpināšanas ieguvums/risks pēc 3 mēnešiem jāizvērtē individuāli, ņemot vērā trombozes recidīva risku pret iespējamo asiņošanas risku.

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

Pāreja no K vitamīna antagonistu (KVA) lietošanas uz Rivaroxaban Teva

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Teva terapija jāuzsāk, kad INR (INR- *International Normalised Ratio*) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE terapija un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Teva terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Teva, pēc Rivaroxaban Teva lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Rivaroxaban Teva antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pāreja no Rivaroxaban Teva lietošanas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot Rivaroxaban Teva terapiju ar KVA, pastāv iespēja, ka antikoagulācija būs nepietiekama. Nomainot terapiju uz jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Teva var veicināt INR paaugstināšanos. Pacientiem, kuriem Rivaroxaban Teva terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pirmajās divās terapijas nomainīšanas dienās jālieto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jālieto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laikā, kad pacienti saņem gan Rivaroxaban Teva, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās Rivaroxaban Teva devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Teva devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Teva lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskās populācijas pacienti

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

Pāreja no parenterāli ievadāmu antikoagulantu lietošanas uz Rivaroxaban Teva

Pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Teva terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā iepļānotā parenterālo zāļu (piemēram, mazmolekulāra heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Pāreja no Rivaroxaban Teva lietošanas uz parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem

Pārtrauciet un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Teva deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie

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

Rivaroxaban Teva šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Zāles nav ieteicams lietot 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 jāievēro šādi ieteikumi par devām:

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu, un tas nebalstās uz klīniskiem pētījumiem šai populācijai (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamā deva nav jāpielāgo.

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

Pediatriskā populācija:

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

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban Teva ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulācijas traucējumiem un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pediatriskās populācijas pacientiem deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Pacientiem, kuriem nepieciešama kardioversija, drīkst uzsākt Rivaroxaban Teva terapiju vai turpināt tā lietošanu. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, veicot transezofageālā ehokardiogrāfijā kontrolētu kardioversiju, Rivaroxaban Teva terapija jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms kardioversijas jālūdz apstiprināt, ka pacients ir lietojis Rivaroxaban Teva atbilstoši ieteikumiem. Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju un nosakot tās ilgumu, jāņem vērā vispāratzītas vadlīnijas par antikoagulantu lietošanas ieteikumiem pacientiem, kuriem veic kardioversiju.

Pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI (perkutāna koronārā intervence) ar stenta ievietošanu

Ir ierobežota pieredze par samazinātas Rivaroxaban Teva devas -15 mg vienu reizi dienā (vai 10 mg Rivaroxaban Teva vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min]) lietošanu papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem nepieciešama iekšķīga antikoagulantu terapija un kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu)

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pieaugušie

Rivaroxaban Teva paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Teva tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban Teva 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam. Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

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

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

Ja pacients tūlīt izsplanauj 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, ir pieejamas citas zāļu formas. Ja citas zāļu formas nav pieejamas un ir nepieciešams saņemt 15 mg vai 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi. Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktus).

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, kas rada paaugstinātu masīvas asiņošanas risku. Tā var būt esoša vai nesena gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāriem heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu u.tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu,

apiksbānu u.tml.), izņemot īpašus gadījumus, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrāla venoza vai arteriāla katetra caurlaidības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C klases (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Teva, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Īpaši piesardzība nepieciešama gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Teva lietošana jāpārtrauc, ja sākas smaga asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Ir maz datu par bērniem ar smadzeņu vēnu un sinusa trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms rivaroksabana terapijas un tās laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Teva lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā klīniski

nozīmīgā mērā (vidēji 2,6 reizes), kas var paaugstināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP 3A4 un P-gp inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, šādos gadījumos:

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

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību 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 aizvietošanas (TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka Rivaroxaban Teva nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Teva.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem anamnēzē ir insults /tranzitora išēmiska lēkme (TIA).

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

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

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir epidurālas vai spinālas hematomas rašanās risks, kas var radīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto ilgtermiņa epidurālos katetrus vai vienlaikus lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jākontrolē, vai nerodas neiroloģisku traucējumu pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāti neiroloģiski traucējumi, steidzami jānosaka diagnoze un jāuzsāk ārstēšana. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvumu un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Nav klīniskās pieredzes par 15 mg rivaroksabana lietošanu šādos gadījumos.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem vienlaikus veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju labāk veikt zemas rivaroksabana antikoagulējošās iedarbības brīdī. Tomēr precīzs laiks, kad ir pietiekami zema antikoagulējošā aktivitāte katram pacientam, nav zināms un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Pamatojoties uz vispārīgajiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz 2 reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, un tikai tad var lietot nākamo rivaroksabana devu. Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām. Dati par ieteicamo laiku neiroaksiālās anestēzijas katetra ievietošanai vai izņemšanai bērniem Rivaroxaban Teva lietošanas laikā nav pieejami. Šādos gadījumos pārtrauciet rivaroksabana terapiju un apsveriet īslaicīgas darbības parenterālo antikoagulantu lietošanu.

Ieteicamās devas pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Teva 15 mg lietošana, ja iespējams un, pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas.

Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks attiecībā pre manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki cilvēki

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

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā saistībā ar rivaroksabana lietošanu tika ziņots par smagām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks šo reakciju rašanās risks pacientiem ir terapijas kursa sākumā: reakcijas sākšanās lielākajā daļā gadījumu novērota pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Rivaroksabana lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās smagi izsitumi uz ādas (piemēram, izsitumi kļūst lielāki, intensīvāki un/vai veidojās pūslīši) vai rodas kāda cita paaugstinātas jutības reakcijas pazīme saistībā ar gļotādas bojājumu.

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Teva 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. Tālāk norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediātriskās populācijas pacientiem.

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonavīru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pastiprināšanos, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ Rivaroxaban Teva lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, piemēram, ketakonozolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. 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 mērā. Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vidēji spēcīgu 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 ir vidēji spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors, 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 personām ar normālu nieru darbību. Personām 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 personām ar normālu nieru darbību. Eritromicīna un nieru darbības traucējumu ietekme šajā gadījumā ir papildinoša (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā 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 pieejami ierobežoti klīniski dati, vajadzētu izvairīties no rivaroksabana vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

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

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

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

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi lieto NSPL (ieskaitot acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitorus, jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSRI/SNRI

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pastāv iespēja, ka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto SSAI vai SNRI (par kuriem ir ziņots, ka tie ietekmē trombocītus), būs palielināts asiņošanas risks. Lietojot tos vienlaicīgi rivaroksabana klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots lielāks smagu vai 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 summējas.

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana C_{through} laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmēs testa rezultātu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 induktori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējā AUC samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi kontrolēts attiecībā uz trombozes pazīmēm un simptomiem.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitori), nenovēroja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Laboratorijas izmeklējumu rezultāti

Kā paredzams, 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 noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroxaban Teva ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumus, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Nav veikti īpaši pētījumi ar rivaroksabanu cilvēkiem, lai izvērtētu tā ietekmi uz fertilitāti. Pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm nekāda ietekme uz fertilitāti netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rivaroxaban Teva maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir 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
Venozas trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonārās embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	1. – 21. diena: 30 mg Sākot no 22. dienas: 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 terapij	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 priekškambaru fibrilāciju	7750	20 mg	41 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS)	10 225	Attiecīgi 5 mg vai 10 mg kopā ar ASS, vai ASS plus	31 mēnesis

		klopidogrela vai tiklopidīna terapijai	
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg vienlaikus 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 „Noteiktu blakusparādību apraksts” tālāk). Visbiežāk ziņots par deguna asiņošanu (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu (3,8 %).

2. tabula: Asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabana III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti

Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6,8% pacientu	5,9% pacientu
Venozās tromboembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6% pacientu	2,1% pacientu
Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonārās embolijas (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 fibrilāciju	28 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem*	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem***#

* Visos rivaroksabana pētījumos 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

Rivaroxaban Teva lietošanas laikā novēroto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam. Sastopamības biežumi ir definēti šādi:

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 nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem 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 zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgie laboratorijas rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāla un intrakraniāla asiņošana, ģībonis			
Acu bojājumi				
Acs asiņošana (tai skaitā konjunktīvas asiņošana)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asins atklepošana			<u>Eozinofilā pneimonija</u>	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināts aknu transferāžu līmenis	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs ^A ,	Dzelte, paaugstināts konjugētā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīga ALAT līmeņa paaugstināšanās), holestāze, hepatīts		

	paaugstināts GGT līmenis ^A	(tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, ādas un zemādas asiņošana	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asiņošana muskulī		Sekundārs ilgstoša saspieduma sindroms saistībā ar asiņošanu
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināts kreatinīna līmenis asinīs, palielināts urīnvielas līmenis asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja asiņošanas dēļ, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Vietēja 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 vecumā <55 gadiem;
- C. novērots retāk aterotrombotisku notikumu profilakses gadījumos un pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences);
- * Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Teva 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 būt mainīgs atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc vajadzības laboratoriski noteikt hemoglobīna līmeni/hematokrītu, 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 vienlaikus saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija. Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots un ir zināms par t.s. saspieduma sindromu (*compartment syndrome*), kas veidojas sekundāri smagai asiņošanai, kā arī par nieru mazspēju hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot jebkura pacienta, kurš saņem antikoagulantus, stāvokli, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse

Zāļu drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem ir veikts, pamatojoties uz datiem par drošumu, kas iegūti divos II fāzes un vienā III fāzes atklātos, aktīvi kontrolētos pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabana un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabana terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskās populācijas pacientiem biežāk ziņots par galvassāpēm (ļoti bieži, 16,7 %), drudzi (ļoti bieži, 11,7 %), deguna asiņošanu (ļoti bieži, 11,2 %), vemšanu (ļoti bieži, 10,7 %), tahikardiju (bieži, 1,5 %), paaugstinātu bilirubīna līmeni (bieži, 1,5 %) un paaugstinātu saistītā bilirubīna līmeni (retāk, 0,7 %). 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 uzraudzībā. 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 ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem pieaugušajiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu vai citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Ir pieejams specifisks zāļu darbību atceļošs līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērs rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, sākas asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana jāatliek vai, pēc vajadzības, ārstēšana jāpārtrauc. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas pieaugušajiem. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem (popPK) ir īsāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un vietai. Pēc vajadzības 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) ievadīšanu vai trombocītu transfūziju.

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

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulējošo aktivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronekābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabanu. Tāpat nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai ar desmopresīnu 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, ATK kods: B01AF01

Darbības mehānisms

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

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.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentilēs (neoplastīns) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālās iedarbības laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek. Koncentrācijai krītoties (8 - 16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentilēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 - 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek. Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentilēs (neoplastīns) 1 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek. Koncentrācijai krītoties (16 - 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentilēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veselīgiem 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 samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju
Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai pierādītu rivaroksabana efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju. Pivotalā, dubultmaskētā pētījumā ROCKET AF 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Terapijas laika mediāna bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9 % pacientu ārstēšanā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4 % – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Rivaroksabans bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija konstatēta 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71 % gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (riska attiecība (HR) 0,79; TI 95%, 0,66-0,96; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz terapijai paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,42 % gadā) (riska attiecība 0,88; TI 95 %, 0,74 – 1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam, $p = 0,117$ pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā. Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55 % no laika (mediāna 58 %; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana iedarbība neatšķīrās centra TTR līmenī (*Time in Target INR* (mērķa INR ilgums) diapazons bija 2,0 – 3,0) vienāda lieluma kvartīlēs ($p = 0,74$ mijiedarbībai). Augstākajā kvartīlē balstoties uz centru, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,74 (PI 95 %, 0,49 līdz 1,12).

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 5. tabulu).

4. tabula: Efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība, pārbaude uz pārākumu
Insults un ne-CNS sistēmiska embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Insults	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Ne-CNS sistēmiska embolija	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Miokarda infarkts	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

5. tabula: Drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju ^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR	Riska attiecība (95 % TI)

	(15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)	p-vērtība
Masīva un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Masīva asiņošana	395 (3,60)	386 (3,45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Nāve asiņošanas dēļ*	27 (0,24)	55 (0,48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Kritisku orgānu asiņošana*	91 (0,82)	133 (1,18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intrakraniāla asiņošana*	55 (0,49)	84 (0,74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Hemoglobīna samazināšanās*	305 (2,77)	254 (2,26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai asins transfūzija*	183 (1,65)	149 (1,32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Jebkādas etioloģijas mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

^{a)} drošuma populācija, saņem ārstēšanu

* nomināli ticams

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neintervences, atklāts, kohortas pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā trombembolijas gadījumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6704 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne-centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiskas embolijas profilaksē klīniskos apstākļos. XANTUS pētījumā CHADS2 rādītāji bija 1,9 un HAS-BLED rādītājs bija 2,0, salīdzinot ar ROCKET AF pētījumu, kurā CHADS2 un HAS-BLED bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Masīva asiņošana tika novērota 2,1 uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientgadiem.

Šie novērojumi klīniskos apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šai indikācijai.

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) uroģenitāla 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

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru, izpētes pētījumā ar maskētu rezultāta novērtējumu (XVERT), tika iesaistīti 1504 pacienti (iepriekš ārstēti un iepriekš neārstēti ar perorāliem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem bija plānota kardioversija, kardiovaskulāru notikumu profilaksei salīdzināja rivaroksabanu un pielāgotas devas KVA

(randomizācijas attiecība 2:1). Tika izmantota transezofageālā ehokardiogrāfijā kontrolēta kardioversija (1-5 dienas pirms terapijas) vai tradicionāla kardioversijas (vismaz trīs nedēļas pirms terapijas) stratēģija. Primāro efektivitātes rezultātu (visa veida insulti, tranzitora išēmiska lēkme, ne-CNS sistēmiska embolija, miokarda infarkts (MI) un kardiovaskulāra nāve) novēroja 5 pacientiem (0,5 %) rivaroksabana grupā (n=978 pacienti) un 5 pacientiem (0,5 %) KVA grupā (n=492, RA 0,50; TI 95 % 0,15-1,73; modificēta ITT populācija). Būtisku drošuma rezultātu (masīva asiņošana) novēroja 6 (0,6 %) un 4 (0,8 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabana grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RA 0,76; TI 95 % 0,21-2,67; drošuma populācija). Šajā pētījumā parādīja salīdzināmu efektivitāti un drošumu rivaroksabana un KVA grupā kardioversijas gadījumā.

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

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

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

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

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

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta 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 rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana 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 rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

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

Einstein Extension pētījumā 1197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus venozās tromboembolijas terapiju atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešus 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 rivaroksabana vienu reizi dienā un 10 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DVT pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabanam tika pierādīta līdzvērtīga efektivitāte enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p < 0,0001$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95 % TI: 0,47-0,95, nominālā p vērtība $p = 0,027$). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4 %, 60,1 % un 62,8 % laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0-3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,932$). Augstākajā tercīlē, salīdzinot ar centru, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (TI 95 %: 0,35-1,35).

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

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

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1731	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1%)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)

Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Masīvas asiņošanas gadījumi	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam pievieno un turpina lietot VKA

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

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

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

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

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2419	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 ($<0,1\%$)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Masīvas asiņošanas gadījumi	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam pievieno un turpina lietot VKA

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

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

8. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DVT* un *Einstein PE* apkopotā analīze

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT vai PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4150	Enoksaparīns/VKA ^{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%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Masīvas asiņošanas gadījumi	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

^{b)} Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam pievieno un turpina lietot VKA

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

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

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

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

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši N=602	Placebo 6 vai 12 mēneši N=594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Masīvas asiņošanas gadījumi	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

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

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

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

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

* $p < 0,001$ (pārākums) 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinot ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

Papildus III fāzes *EINSTEIN* programmai tika veikts prospektīvs, neintervences, atklāts, kohortas pētījums (*XALIA*) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju klīniskā praksē.

Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu izraisītas nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota iepriekš definēta rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu izraisītas nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40-1,50), 0,91 (95 % TI 0,54-1,54) un 0,51 (95 % TI 0,24-1,07). Šie novērojumi klīniskos apstākļos atbilst izstrādātajam 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) uroģenitāla trakta asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem un 0,41 (95% TI: 0,31-0,54) cita veida asiņošanas notikumi uz 100 pacientgadiem.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, multicentru pediatriskajos pētījumos, un 528 no tiem saņēma rivaroksabānu. Lietojot ķermeņa masai pielāgotas devas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika nodrošināta iedarbība, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, kas tika apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, multicentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatriskās populācijas pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE.

Starp dalībniekiem bija 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā līdz < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE uzskatīja ar centrālo venozo katetru saistītu VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 37/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā), cerebrālo venozo un sinus trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 43/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabāna grupā un 84/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā). Visbiežāk sastopamā pētāmās trombozes izpausme bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija ne-CVC-VTE – 211 gadījumi (76,4 %); bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un no 2 līdz < 6 gadiem tā bija CVST – attiecīgi 48 (47,5 %) un 35 (50,7 %) gadījumi; un bērniem vecumā līdz < 2 gadiem tā bija CVC-VTE, kas bija sastopama 37 gadījumos (68,5 %). CVST rivaroksabāna grupā nebija bērni < 6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabāna grupā un 9 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā).

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

Pacienti saņēma sākotnēju ārstēšanu ar NFH, mazmolekulāro heparīnu (MMH) vai fondaparīnuksu terapeitiskās devās vismaz 5 dienas un tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabāna devu vai salīdzinošo terapiju (heparīnus, KVA) galvenajā pētījuma ārstēšanas periodā 3 mēnešu garumā (1 mēnesis bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE). Ja klīniski iespējams, galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Šajā brīdī pētījuma ietvaros saņemtā ārstēšana varēja tikt pārtraukta vai pēc pētnieka ieskatiem turpināta kopumā 12 mēnešus (bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE līdz 3 mēnešiem).

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE. Primārais drošuma iznākums bija salikts – masīva asiņošana un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana (KBNMA). Visus efektivitātes un drošuma iznākumus centrāli izvērtēja neatkarīga komiteja, saglabājot maskētu ārstēšanas sadalījumu. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir apkopoti tālāk 11. un 12. tabulā. Rivaroksabāna grupā par recidivējošu VTE ziņoja 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais iznākums, masīva asiņošana un KBNMA, tika ziņots 10 no 329 pacientiem (3%) rivaroksabāna grupā un 3 no 162 pacientiem (1,9%) salīdzinošās terapijas grupā. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335

pacientiēm rivaroksabana grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabanu, trombotiskā bojājuma normalizāciju atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā novēroja 128 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 43 no 165 pacientiem. Šīs atrades pamatā bija līdzīgas visās vecuma grupās. 119 bērniem (36,2%) rivaroksabana grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu

11. tabula: efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabans N=335*	Salīdzinošā terapija N=165*
Recidivējoša VTE (primārais efektivitātes iznākums)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums + nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Letāla vai ne-letāla plaušu embolija	1 (0.3%, 95% CI 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% – 3.1%)

*FAS= pilna analīze (full analysis set), visi randomizācijā iekļautie bērni

12. tabula: drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

	Rivaroksabans N=329*	Salīdzinošā terapija N=162*
Salikts: masīva asiņošana + KBNMA (primārais drošuma iznākums)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Masīva asiņošana	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Jebkura ar terapiju saistīta asiņošana	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*SAF= drošuma analīze (safety analysis set), visi randomizācijā iekļautie bērni, kuri saņēma vismaz 1 pētījuma zāļu devu

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu
Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar maskētu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts ar trombemboliju saistītu notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs — gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-beta2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā.

Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri bija randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulti un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacienti, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Tālāk norādītā informācija ir pamatota ar datiem pieaugušajiem.

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

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir gandrīz pilnīga, un perorālā biopieejamība ir augsta (80 % - 100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai $C_{\max}$. Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas uzsūkšanās dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66 %. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39 % salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu absorbciju un augstu perorālo biopieejamību. Rivaroxaban Teva 15 mg un 20 mg jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg dienā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabana tabletes pēc ēdienreizes, tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30 % līdz 40 %.

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

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

Pediatriskā populācija

Bērni saņēma rivaroksabana tableti vai iekšķīgi lietojamu suspensiju barošanas vai pārtikas uzņemšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabana uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas absorbcijas ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu absorbciju saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar pārtiku. Rivaroksabana 15 mg tabletes jālieto barošanas laikā vai kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Pediātriskā populācija

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

Biotransformācija un eliminācija

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

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva sabrukšana un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir transporta proteīnu P-gp (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 eliminācija ir uzsūšanās ātruma ierobežota.

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

Pediātriskā populācija

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

Īpašas populācijas*Dzimums*

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

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem tika novērota augstāka koncentrācija plazmā nekā jaunākiem pacientiem 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

Pieaugušajiem galējām ķermeņa masas svārstībām (< 50 kg vai > 120 kg) bija tikai neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas pielāgošana nav nepieciešama. Bērniem rivaroksabana deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabana iedarbību bērniem.

Etniskās atšķirības

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem. Izpētes analīze neatklāja būtiskas etniskās atšķirības, pētot rivaroksabana iedarbību japāņu un ķīniešu izcelsmes bērniem, kā arī aziātu izcelsmes bērniem ārpus Japānas un Ķīnas, attiecīgi salīdzinot ar vispārējo pediatrisko populāciju.

Aknu darbības traucējumi

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

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; Arī PT pagarinājās 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD 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* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem novēroja rivaroksabana iedarbības pieauguma korelāciju ar nieru funkcijas pavājināšanos, ko noteica, mērot kreatinīna klīrensu. 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. Ar to saistītais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija izteiktāks. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT attiecīgi pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min. Pateicoties izteiktai saistībai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabanu varētu izvadīt dialīzes ceļā. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir <15 ml/min. Rivaroxaban jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 - 29 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozētais intervāls) 2 - 4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 - 535) un 32 (6 - 239) µg/l.

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

13. tabula: statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība (90 % intervāls)) par rivaroksabana līdzsvara koncentrāciju (mcg/l) plazmā atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma

Laika intervāli								
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	--

o.d.	N	12 - < 18 gadi	N	6 -< 12 gadi				
2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h post	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 gadi	N	2 -< 6 gadi	N	0.5 -< 2 gadi		
2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h post	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 gadi	N	No dzimšanas - < 2 gadi	N	0.5 -< 2 gadi	N	No dzimšanas - < 0.5 gadi
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h post	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)

o.d. (once daily) = vienu reizi dienā, b.i.d. (twice daily) = divas reizes dienā, t.i.d. (three times daily) = trīs reizes dienā, n.a. = nav aprēķināts Statistikas aprēķiniem vērtības zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (lower limit of quantification, LLOQ) tika aizvietotas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galauztādījumiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot $E_{\max}$ modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Līkne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata PT bija aptuveni 13 s un līkne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar veselām personām iegūtajiem rezultātiem.

Pediatriskā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Nātrija laurilsulfāts
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks:

Polivinilspirts, daļēji hidrolizēts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)
Karmīns (E120)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabāna tabletes ūdenī un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH – alumīnija blisteriepakojumi ar perforētiem dozējamu vienību blisteriem kastītēs ar 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 42x1, 90x1, 98x1, 100x1 un 112x1 tabletēm.

ABPE pudelītes ar bērniem neatveramiem PP vāciņiem, kas satur 100 un 200 (2x100) 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

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, 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 15 mg vai 20 mg tabletes lietošanas nekavējoties jāseko enterālajai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0074

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023