

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mibrex 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 73,90 mg laktozės monohidrato, žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai geltonos, apvalios, abipus išgaubtos,  $8,1 \pm 0,2$  mm diametro plėvele dengtos tabletės, paženklintos vienoje pusėje „2.5“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Mibrex, derinyje su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) arba su ASR ir klopidogreliu ar tiklopidinu, skirtas aterotrombozinių reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS) su padidėjusiais kardialiniais biologiniais žymenimis (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Mibrex, derinyje su acetilsalicilo rūgštimi (ASR), skirtas aterotrombozinių reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga (VAL) arba simptomine periferinių arterijų liga (PAL), esant didelei išeminių reiškinių rizikai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 2,5 mg du kartus per parą.

- *ŪKS*

Pacientai, vartojantys rivaroksabano 2,5 mg du kartus per parą, taip pat turi vartoti 75-100 mg ASR arba 75-100 mg ASR per parą kartu su 75 mg klopidogrelio arba su standartinė tiklopidino paros doze.

Reikia periodiškai peržiūrėti kiekvieno paciento gydymą, įvertinant išeminių reiškinių ir kraujavimo riziką. Ilgiau kaip 12 mėnesių galima gydyti tik individualiais atvejais, nes gydymo iki 24 mėnesių patirtis yra ribota (žr. 5.1 skyrių).

Stabilizavus ŪKS reiškinius (įskaitant revaskuliarizacijos procedūras), gydymą Mibrex reikia pradėti kuo anksčiau: per 24 valandas po hospitalizavimo ir kai įprastai nutraukiamas parenterinis antikoaguliacinis gydymas.

- *VAL ir (arba) PAL*

Pacientai, vartojantys rivaroksabano 2,5 mg du kartus per parą, taip pat turi vartoti 75-100 mg ASR per parą.

Pacientams, kuriems dėl simptominės PAL sėkmingai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra (chirurginė arba endovaskulinė, įskaitant hibridines procedūras), negalima pradėti gydymo, kol nepasiekta hemostazė (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo trukmę reikia nustatyti individualiai kiekvienam pacientui remiantis reguliariais vertinimais ir atsižvelgiant į trombozinių reiškinių riziką, lyginant su kraujavimo rizika.

- *ŪKS, VAL ir (arba) PAL*

*Vartojimas kartu skiriant gydymą antitrombocitiniais vaistiniais preparatais*

Pacientams, kuriems pasireiškė ūminis trombozinis reiškinys arba atlikta kraujagyslių procedūra ir reikalingas gydymas dviem antitrombocitiniais vaistiniais preparatais, reikia įvertinti tolesnį rivaroksabano 2,5 mg vartojimą du kartus per parą, atsižvelgiant į reiškinį arba procedūrą ir antitrombocitinio gydymo režimą.

Rivaroksabano 2,5 mg vartojimo du kartus per parą, derinamo su gydymu dviem antitrombocitiniais vaistiniais preparatais, saugumas ir veiksmingumas ištirti pacientams,

- neseniai patyrusiems ŪKS, kai kartu vartojama ASR ir klopidoirelio ar tiklopidino (žr. 4.1 skyrių), ir
- kuriems neseniai dėl simptominės PAL atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra, kai kartu vartojama ASR ir prireikus trumpai vartojama klopidoirelio (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

*Praleista dozė*

Jei užmirštama pavartoti vaistinio preparato dozė, kitą įprastą rekomenduojamą dozę pacientas turi vartoti artimiausiu įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

*Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Mibrex*

Gydymą VKA keičiant gydymu Mibrex, pradėjus vartoti Mibrex, tarptautinio normalizuoto santykio (TNS, angl. *international normalized ratio [INR]*) rodiklis gali būti klaidingai padidėjęs. TNS netinka vertinti Mibrex antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

*Mibrex keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Mibrex gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai vaistinis preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Mibrex gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių.

Pacientams, kuriems gydymas Mibrex keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir Mibrex, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Mibrex dozės, prieš vartojant kitą Mibrex dozę. Nutraukus Mibrex vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

*Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas Mibrex*

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Mibrex, likus 0-2 val. iki to laiko, kai pagal numatytą dozavimo režimą turėtų būti vartojamas parenterinis vaistinis preparatas (pvz., mažos molekulinės masės heparinas), arba tuo metu, kai nutraukiamas nuolatinis parenterinio vaistinio preparato (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino) vartojimas.

### *Mibrex keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais*

Pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Mibrex dozė.

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Riboti klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-29 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje būna reikšmingai padidėjusi. Todėl šiems pacientams Mibrex reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Mibrex negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koaguliopatija ir klinikiu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant ciroze sergančius pacientus (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

#### *Senyviems pacientams*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

Su amžiumi didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kūno svoris*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

#### *Lytis*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

#### *Vaikų populiacija*

Mibrex saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra, todėl Mibrex nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems kaip 18 metų.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Mibrex galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### *Tablečių traiškymas*

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Mibrex, tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė, ir suvartoti per burną.

Sutraiškytą tabletę galima vartoti ir per skrandžio vamzdelį (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvus, klinikiu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukiantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis

kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, arterioveninės formavimosi ydos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

Tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais kitais antikoaguliantais, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinuksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatrano eteksilatu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).

Tuo pačiu metu taikomas antitrombotinis ŪKS gydymas pacientams, anksčiau patyrusiems insultą arba praėinančius smegenų išemijos priepuolius (PSIP) (žr. 4.4 skyrių).

Tuo pačiu metu taikomas VAL ir (arba) PAL gydymas ASR pacientams, anksčiau patyrusiems hemoraginį arba lakūninį insultą arba per praėjusį mėnesį patyrusiems bet kokį insultą (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant ciroze sergančius pacientus (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

ŪKS sergantiems pacientams du kartus per parą vartojamo rivaroksabano 2,5 mg veiksmingumas bei saugumas buvo ištirti, derinant šį vaistinį preparatą su antitrombotinėmis medžiagomis – vien ASR arba ASR ir klopidoireliu ar tiklopidinu.

VAL ir (arba) PAL sergantiems pacientams, kuriems yra didelė išeminių reiškinų rizika, du kartus per parą vartojamo rivaroksabano 2,5 mg veiksmingumas ir saugumas ištirti jį derinant tik su ASR. Pacientams, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra, du kartus per parą vartojamo rivaroksabano 2,5 mg veiksmingumas ir saugumas ištirti jį derinant vien tik su antitrombotinį poveikį turinčia medžiaga ASR arba su ASR ir trumpai vartojamu klopidoireliu. Prireikus gydymas dviem antitrombotiniais vaistinėmis preparatais skiriant klopidoirelio turi būti trumpalaikis; ilgalaikio gydymo dviem antitrombotiniais vaistinėmis preparatais reikia vengti (žr. 5.1 skyrių).

Gydymas derinant rivaroksabaną su kitais antitrombotiniais vaistinėmis preparatais, pvz., prazugreliu arba tikagreloru, neištirtas ir nerekomenduojamas.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

##### Hemoragijos rizika

Kaip ir gydant kitais antikoaguliantais, Mibrex vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Mibrex vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, dantenu, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu ir kartu skiriant vieną arba du antitrombotinius vaistinius preparatus. Taigi, papildant adekvatų klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinicinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta toliau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Taigi šiems pacientams reikia įvertinti Mibrex vartojimo kartu su dviem antitrombocitiniais vaistiniaisiais preparatais riziką ir aterotrombozinių reiškinių profilaktikos naudą. Be to, pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Nors įprastinėmis sąlygomis rivaroksabano koncentracijos stebėti nereikia, išimtiniais atvejais, kai, žinant rivaroksabano koncentraciją, būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus arba skubios chirurginės operacijos atveju, šią koncentraciją gali būti naudinga įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min., Mibrex reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min), kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, Mibrex reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais

Mibrex nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai ir dėl to gali klinikiškai požiūriu reikšmingai padidinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje (vidutiniškai 2,6 karto), kas gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

Turi būti imamasi atsargumo priemonių, jei pacientai kartu gydomi hemostazę veikiančiais vaistiniaisiais preparatais, pvz., nesteroidiniais vaistiniaisiais preparatais nuo uždegimo (NVNU), acetilsalicilo rūgštimi (ASR) ir trombocitų agregacijos inhibitoriais arba selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ir serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI). Pacientams, kuriems yra opinės virškinimo trakto ligos rizika, gali būti apsvarstytas atitinkamas profilaktinis gydymas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, gydomi Mibrex ir antitrombocitinę poveikį turinčiomis medžiagomis, NVNU kartu gali vartoti tik tada, jeigu gydymo nauda viršija kraujavimo riziką.

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

Kaip ir kiti antitromboziniai vaistiniai preparatai, rivaroksabanas nerekomenduojamas pacientams, kuriems padidėjusi kraujavimo rizika dėl šių priežasčių:

- įgimti ar įgyti kraujavimo sutrikimai,
- nekontroliuojama sunki arterinė hipertenzija,
- kita virškinimo trakto liga be aktyvių opų, potencialiai galinti sukelti kraujavimo komplikacijas (pvz., uždegiminė žarnyno liga, ezofagitas, gastritas ir gastroezofaginio reflukso liga),
- kraujagyslinė retinopatija,
- bronhektazės arba buvęs kraujavimas iš plaučių.

Atsargiai reikia vartoti ŪKS patyrusiems bei VALir (arba) PAL sergantiems pacientams:

- $\geq 75$  metų amžiaus, jeigu kartu vartojama ASR arba ASR su klopidogreliu ar tiklopidinu. Reikia reguliariai individualiai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį.
- mažesnio kūno svorio (< 60 kg), jeigu vartojama derinyje su ASR arba ASR su klopidogreliu ar tiklopidinu.

- VAL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus simptominis širdies nepakankamumas. Tyrimo duomenys rodo, kad tokiems pacientams gydymas rivaroksabanu gali būti mažiau naudingas (žr. 5.1 skyrių).

#### Vėžiu sergantys pacientai

Pacientams, sergantiems piktybine liga, tuo pačiu metu gali būti didesnė kraujavimo ir trombozės rizika. Turėtų būti įvertinta individuali antitrombozinio gydymo nauda lyginant su kraujavimo rizika pacientams, sergantiems aktyviu vėžiu, priklausomai nuo naviko lokalizacijos, priešvėžinio gydymo ir ligos stadijos. Virškinimo arba urogenitaliniame trakte esantys navikai buvo susiję su padidėjusia kraujavimo rizika gydant rivaroksabanu.

Pacientams, sergantiems piktybiniais navikais, kurių kraujavimo rizika yra didelė, rivaroksabano vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti vožtuvai

Pacientams, kuriems neseniai atliktas transkateterinis aortos vožtuvo pakeitimas (TAVP), rivaroksabanas trombų susidarymo profilaktikos tikslu nevertinamas. rivaroksabanas saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neiširti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad rivaroksabanas šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Mibrex šiems pacientams nerekomenduojamas.

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant rivaroksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrūpių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

#### Pacientai, anksčiau patyrę insultą ir (arba) PSIP

##### Pacientai, sergantys ŪKS

Insultą arba PSIP anksčiau patyrusių pacientų ŪKS gydymui Mibrex 2,5 mg vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Buvo iširta keletas ŪKS pacientų, anksčiau patyrusių insultą arba PSIP, tačiau turimi riboti veiksmingumo duomenys rodo, kad gydymas šių pacientų būklės nepagerina.

##### Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL

VAL ir (arba) PAL sergantys pacientai, per praėjusį mėnesį patyrę hemoraginį ar lakūninį insultą arba išeminį, nelakūninį insultą, tiriama nebuvo (žr. 4.3 skyrių).

Anksčiau insultą arba PSIP patyrę pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra, neiširti. Šiems pacientams, kuriems skiriamas gydymas dviem antitrombocitinais vaistinais preparatais, reikia vengti gydymo rivaroksabanu 2,5 mg.

#### Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais vaistinais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinos epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant rivaroksabaną 2,5 mg dozę kartu su antitrombocitinį poveikį turinčiomis medžiagomis, šiose situacijose nėra. Trombocitų agregacijos inhibitorių vartojimas turi būti nutrauktas

kaip rekomenduojama preparato charakteristikų santraukoje.

Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas (žr. 5.2 skyrių). Tačiau tikslus laikotarpis, per kurį pasiekiamas pakankamai mažas antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui, nėra žinomas.

#### Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų arba chirurginių intervencijų

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Mibrex 2,5 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 12 valandų iki intervencijos, remiantis klinikiu gydytojo sprendimu. Jeigu pacientui bus atliekama planinė operacija ir antitrombotinis poveikis nepageidaujamas, reikia nutraukti trombocitų agregacijos inhibitorių vartojimą, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje. Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį. Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Mibrex vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

#### Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti hemoragijos riziką (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

#### Dermatologinės reakcijos

Poregistracinio stebėjimo metu buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, susijusias su rivaroksabano vartojimu, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę bei DRESS (angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, t.y. vaistinių preparatų sukkelto išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiais simptomais) sindromą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams šių reakcijų didžiausia pasireiškimo rizika yra gydymo pradžioje: daugeliu atvejų nepageidaujamos reakcijos pradžia pasireiškia pirmomis gydymo savaitėmis. Pirmą kartą atsiradus sunkiam odos išbėrimui (pvz., plintančiam, intensyviai ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Mibrex sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

Kartu vartojant rivaroksabano ir ketokonazolo (400 mg vieną kartą per parą) arba ritonaviro (po 600 mg du kartus per parą), 2,6 kartus / 2,5 kartus padidėjo vidutinis rivaroksabano koncentracijos ir laiko kreivės ribojamas plotas (AUC) ir 1,7 kartus / 1,6 kartus padidėjo vidutinė rivaroksabano C<sub>max</sub>, kartu ryškiai padidėjo farmakodinaminiai poveikiai, dėl ko gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl Mibrex nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC



padidėjimą ir 1,4 karto  $C_{max}$  padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir  $C_{max}$  padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto  $C_{max}$  padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto  $C_{max}$  padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

Flukonazolas (400 mg vieną kartą per parą), vertinamas kaip saikingas CYP3A4 inhibitorius, lėmė rivaroksabano AUC padidėjimą vidutiniškai 1,4 karto ir vidutinės  $C_{max}$  padidėjimą 1,3 karto. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su flukonazolu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Klinikiniai duomenys apie dronedaroną yra riboti, todėl jo reikia vengti skirti kartu su rivaroksabanu.

#### Antikoagulantai

Kartu vartojant enoksaparino (40 mg vienkartinė dozė) ir rivaroksabano (10 mg vienkartinė dozė), buvo stebimas suminis poveikis anti-Xa faktoriaus aktyvumui be jokio papildomo poveikio krešėjimo tyrimams (protrombino laikui [PL, angl. *prothrombin time (PT)*], daliniam aktyvintam tromboplastino laikui [DATL]). Enoksaparinas neveikė rivaroksabano farmakokinetikos.

Jei pacientas kartu gydomas bet kokiais kitais antikoaguliantais, dėl padidėjusios kraujavimo rizikos reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

Vartojant rivaroksabano (15 mg) kartu su 500 mg naprokseno doze, jokio kliniškai reikšmingo kraujavimo laiko pailgėjimo nenustatyta. Tačiau gali būti asmenų, kuriems farmakodinaminis poveikis yra stipriau išreikštas.

Jokios klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nebuvo nustatyta, kai rivaroksabanas buvo kartu vartojamas su 500 mg acetilsalicilo rūgštimi.

Kartu vartojant klopidogrelį (300 mg įsotinimo dozė ir po jos 75 mg palaikomoji dozė) nebuvo nustatyta jokios farmakokinetinės sąveikos su rivaroksabanu (15 mg), tačiau buvo stebimas reikšmingas kraujavimo laiko pailgėjimas pacientų pogrupiui; tai nekoreliavo su trombocitų agregacija, P-selektinu arba GPIIb / IIIa receptorių kiekiais.

Turi būti imamas atsargumo priemonių, jei pacientai yra kartu gydomi nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) (įskaitant acetilsalicilo rūgštį) ir trombocitų agregacijos inhibitoriais, nes šie vaistiniai preparatai dažniausiai didina kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

#### SSRI / SNRI

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, neatmetama tikimybė, kad pacientams, kartu vartojantiems SSRI arba SNRI, dėl jų poveikio trombocitams, apie kurį buvo pranešta, gali padidėti kraujavimo rizika. Kai vykdomas rivaroksabano klinikinę programą kartu buvo vartojama minėtų vaistinių preparatų, visose gydymo grupėse nustatyti didesni didžiojo ir ne didžiojo kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnio rodikliai.

#### Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12),

tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

Norint iširti rivaroksabano farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti antifaktoriaus Xa aktyvumo, PiCT ir *Heptest* tyrimus, kadangi varfarinas šių tyrimų neveikia. Ketvirtą parą po paskutinės varfarino dozės pavartojimo visi tyrimai (įskaitant protrombino laiką, DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimą ir ETP) rodė tik rivaroksabano poveikį.

Norint iširti varfarino farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti TNS tyrimą, esant mažiausiai rivaroksabano koncentracijai ( $C_{trough}$ ) (praėjus 24 valandoms po paskutinio rivaroksabano pavartojimo), nes šiuo laiku tyrimas bus mažiausiai paveiktas rivaroksabano.

Farmakokinetinės varfarino ir rivaroksabano sąveikos nustatyta nebuvo.

#### CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stiprių CYP3A4 induktoriais rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminis poveikių sumažėjimas.

Rivaroksabano vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu arba paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais), gali sumažėti rivaroksabano koncentracija plazmoje. Taigi reikia vengti kartu skirti stipriai veikiančių CYP3A4 induktorių, nebent pacientas yra atidžiai stebimas dėl trombozės požymių ir simptomų.

#### Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabano kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiškai reikšmingos farmakokinetinės arba farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo.

Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4.

Kliniškai reikšmingos sąveikos su maistu nustatyta nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

#### Laboratoriniai rodmenys

Kaip ir galima tikėtis, rivaroksabano veikimo mechanizmas paveikia krešėjimo parametrus (pvz., protrombino laiką [PL], dalinį aktyvintą tromboplastino laiką [DATL], *HepTest*) (žr. 5.1 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu neištirti. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, būdingos kraujavimo rizikos ir rivaroksabano patekimo per placentą Mibrex negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

#### Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindyvėms neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Mibrex negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

#### Vaisingumas

Rivaroksabano poveikį vaisingumui įvertinančių specifinių tyrimų su žmonėmis neatlikta. Žiurkių patelių ir patinų vaisingumo tyrime poveikio nebuvo nustatyta (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Mibrex gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpinimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Rivaroksabano saugumas buvo tiriamas trylikoje pagrindinių III fazės tyrimų (žr. 1 lentelę).

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei viename III fazės tyrime dalyvavo 412 vaikų, vartojusių rivaroksabano.

**1 lentelė. Tirtų pacientų skaičius, bendra paros dozė ir ilgiausia gydymo trukmė III fazės tyrimuose su suaugusiais ir vaikais**

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6097	10 mg	39 paros
Venų tromboembolijos profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3997	10 mg	39 paros
Giliųjų venų trombozės (GVT), plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoagulantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant arba acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidogrelio, arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga (VAL) ir (arba) periferinių arterijų liga (PAL)	18244	5 mg derinant su acetilsalicilo rūgštimi arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

\*Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

\*\*Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Nepageidaujama reakcija, apie kurią dažniausiai gauta pranešimų, buvo kraujavimas (2 lentelė, žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kraujavimai, apie kuriuos pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

**2 lentelė. Kraujavimo\* ir anemijos reiškinų dažniai, nustatyti rivaroksabaną vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės tyrimuose su suaugusiaisiais ir vaikais**

<b>Indikacija</b>	<b>Bet koks kraujavimas</b>	<b>Anemija</b>
VTE profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos	6,8 % pacientų	5,9 % pacientų
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	12,6 % pacientų	2,1 % pacientų
GVT, PE gydymas ir pasikartojimo profilaktika	23 % pacientų	1,6 % pacientų
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoagulantais	39,5 % pacientų	4,6 % pacientų
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	28 atvejai 100-ui paciento metų	2,5 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100 paciento metų	1,4 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinų profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	6,7 atvejo 100-ui paciento metų	0,15 atvejo 100-ui paciento metų**
	8,38 atvejo 100-ui paciento metų <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui paciento metų*** <sup>#</sup>

\*Surinkti duomenys apie visus kraujavimo reiškinus, nustatytus visų rivaroksabano tyrimų metu, apie šiuos reiškinus pranešta ir jie įvertinti.

\*\*Tyrimo COMPASS metu, taikant selektyvų nepageidaujamų reiškinų duomenų rinkimo metodą, nustatytas mažas anemijos dažnis.

\*\*\*Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinų duomenų rinkimo metodas.

<sup>#</sup> Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytas nepageidaujamų reakcijų dažnis apibendrinti pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3

lentelėje.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**3 lentelė. Viso gydymo metu suaugusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta III fazės tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje\* ir vaikams dviejuose II fazės tyrimuose bei viename III fazės tyrime**

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) <sup>A</sup> , trombocitopenija			
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, apalpimas			
<b>Akių sutrikimai</b>				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
<b>Širdies sutrikimai</b>				
	Tachikardija			
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>				
Hipotenzija, hematoma				
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš	Burnos džiūvimas			

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas <sup>A</sup> , viduriavimas, vėmimas <sup>A</sup>				
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</b>				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Kepenų pakenkimas, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje <sup>A</sup> , padidėjęs GGT aktyvumas <sup>A</sup>	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT aktyvumas), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), išbėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> (Stivenso-Džonsono) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				
Galūnių skausmas <sup>A</sup>	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį urėjos kiekį kraujyje) <sup>A</sup>				Inkstų nepakankamumas/ ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio pakanka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema,	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Lokali edema <sup>A</sup>		

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
sumažėjusi bendroji jėga ir energija (įskaitant nuovargį ir asteniją)				
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH aktyvumas <sup>A</sup> , padidėjęs lipazės aktyvumas <sup>A</sup> , padidėjęs amilazės aktyvumas <sup>A</sup> .			
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

A: pastebėta taikant venų tromboembolijos (VTE) profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

B: pastebėtas kaip labai dažnas nepageidaujamas poveikis, gydant GVT, PE ir taikant šių sutrikimų pasikartojimo profilaktiką jaunesnėms nei 55 metų amžiaus moterims;

C: pastebėtas kaip nedažnas nepageidaujamas poveikis, taikant aterotrombozinių reiškinių profilaktiką pacientams, patyrusiems ŪKS (po perkutaninės koronarinės intervencijos).

\*Pasirinktų III fazės tyrimų metu buvo taikomas iš anksto numatytas selektyvus nepageidaujamų reiškinių rinkimo metodas. Remiantis šių tyrimų analize, nepageidaujamų reakcijų dažnis nepadidėjo ir nebuvo nustatyta nė vienos nepageidaujamos reakcijos.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo Mibrex vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo rizika iš bet kurio audinio ar organo, todėl gali pasireikšti pohemoraginė anemija. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirties atvejus) yra skirtingi ir priklauso nuo vietos ir kraujavimo intensyvumo ir (arba) anemijos laipsnio (žr. poskyrį „Gydymas esant kraujavimui“ 4.9 skyriuje). Klinikinių tyrimų metu kraujavimas iš gleivinės (t.y. iš nosies, dantenu, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėtas taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant atitinkamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais vaistinėmis preparatais, kurie paveikia hemostazę (žr. poskyrį „Kraujavimo rizika“ 4.4 skyriuje). Menstruacinis kraujavimas gali būti intensyvesnis ir (arba) trukti ilgiau. Hemoraginės komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar nepaaiškinamu tinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku. Kai kuriais atvejais, kaip anemijos pasekmė, pastebėta širdies išemijos simptomų, pvz., krūtinės skausmas arba krūtinės angina. Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoagulantais susijusią nefropatiją vartojant rivaroksabano.

Todėl reikia turėti omenyje kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais.

## **4.9 Perdozavimas**

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1960 mg atvejus. Perdozavimo atveju, pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant kraujavimui“). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja.

Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas (žiūrėti andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką).

Reikia skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po rivaroksabano perdozavimo.

#### Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją. Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio atvirkštinio prokoaguliacinio vaistinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems pacientams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apsvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

Nemanoma, kad protamino sulfatas ir vitaminas K turėtų poveikį rivaroksabano antikoaguliaciniam aktyvumui. Patirtis, skiriant traneksamo rūgšties, yra ribota, o patirties, skiriant aminokaprono rūgšties ir aprotinino rivaroksabano vartojantiems asmenims, nėra. Nei mokslinio naudos patvirtinimo, nei patirties, skiriant sisteminio hemostatiko desmopresino rivaroksabanu gydomiems pacientams, nėra. Daug rivaroksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepasišalina.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, ATC kodas – B01AF01.

#### Veikimo mechanizmas



Rivaroksabanas yra labai selektyvus tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, biologiškai įsisavinamas geriant. Xa faktoriaus slopinimas sutrikdo vidinius ir išorinius kelius kraujo koaguliacijos procese, slopindamas trombino gamybą ir trombų susidarymą. Rivaroksabanas neslopina trombino (aktyvuotas II faktorius), o jo sukeliamas poveikis trombocitams nebuvo nustatytas.

#### Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (PL) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoagulantams.

Klinikinės farmakologijos tyrime, kuriame suaugusiems sveikiems tiriamiesiems (n = 22) stebėtas rivaroksabano farmakodinaminio poveikio panaikinimas, buvo įvertintas dviejų skirtingų PKK, t. y. 3-jų faktorių PKK (II, IX ir X faktorių) ir 4-ių faktorių PKK (II, VII, IX ir X faktorių), vienkartinės dozės (50 TV/kg) poveikis. 3-jų faktorių PKK sumažino Neoplastin protrombino laiko (PL) vidurkį apytikriai viena sekunde per 30 minučių, lyginant su 3,5 s sumažėjimu, stebėtu vartojant 4-faktorių PKK. Vis dėlto 3-jų faktorių PKK pasižymėjo didesniu ir greitesniu poveikiu bendram atvirkštiniam endogeninio trombino susidarymui negu 4-ių faktorių PKK (žr. 4.9 skyrių).

Dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL) ir *HepTest* pailgėja taip pat priklausomai nuo dozės, tačiau jie nerekomenduojami vertinant rivaroksabano farmakodinamiką. Įprastinėmis klinikinėmis sąlygomis gydant rivaroksabanu nereikia stebėti koaguliacijos parametrų. Tačiau, esant klinikinėms indikacijoms, rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.2 skyrių).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### ŪKS

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą miokardo infarkto (MI) ar insulto ir mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai tiriamiesiems, kurie neseniai patyrė ŪKS (miokardo infarktą su ST segmento pakilimu [STEMI], miokardo infarktą be ST segmento pakilimo [NSTEMI] arba nestabilią krūtinės anginą [NKA]). Pagrindinio dvigubai koduoto ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu 15526 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, priskiriant juos vienai iš trijų gydymo grupių: kur rivaroksabanas geriamas po 2,5 mg 2 kartus per parą, po 5 mg 2 kartus per parą arba placebo 2 kartus per parą, kartu vartojant ASR arba ASR su tienopiridinu (klopidogreliu ar tiklopidinu). ŪKS patyrę pacientai, jaunesni kaip 55 metų, arba sirgo cukriniu diabetu, arba buvo patyrę MI. Vidutinė gydymo trukmė buvo 13 mėnesių, bendra gydymo trukmė – beveik 3 metai. 93,2 % pacientų kartu vartojo ASR ir tienopiridiną, o 6,8 % pacientų – tik ASR. Tarp pacientų, kuriems buvo skirtas dvigubas antitrombozinis gydymas, 98,8 % vartojo klopidogrelį, 0,9 % – tiklopidiną ir 0,3 % – prazugrelį. Pirmąją rivaroksabano dozę pacientai pavartojo praėjus mažiausiai 24 valandoms ir daugiausiai 7 paroms (vidutiniškai 4,7 paroms) po hospitalizavimo, tačiau, stabilizavus ŪKS reiškinius (įskaitant revaskuliarizacijos procedūras) ir kai įprastai nutraukiamas parenterinis antokoaguliacinis gydymas, rivaroksabano buvo skiriamas kuo anksčiau.

Abu dozavimo režimai – ir po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą, ir po 5 mg du kartus parą – buvo veiksmingi mažinant širdies ir kraujagyslių reiškinių dažnį standartinio antitrombocitinio gydymo fone. Vartojant po 2,5 mg du kartus per parą, sumažėjo mirtingumas, ir buvo įrodyta, kad mažesnė dozė sukelia mažesnę kraujavimo riziką, todėl aterotrombozinių reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS) su padidėjusiais kardiologinių žymenų rodikliais, rekomenduojama vartoti po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) arba kartu su ASR ir klopidogreliu ar tiklopidinu.

Palyginti su placebo, rivaroksabanas reikšmingai sumažino pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtys nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI arba insultai. Naudingą poveikį lėmė mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir MI skaičiaus sumažėjimas, šis poveikis pasireiškė anksti ir tęsėsi visą gydymo

laikotarpi, esant pastoviam gydymo efektui (žr. 4 lentelę ir 1 paveikslą). Be to, reikšmingai sumažėjo pirmoji antrinė vertinamoji baigtis (mirtys dėl bet kokios priežasties, MI ar insultas). Papildoma retrospektyvinė analizė parodė, kad, palyginti su placebo, nominaliai reikšmingai sumažėjo stento trombozių dažnio rodiklis (žr. 4 lentelę). Pagrindinių saugumo baigčių (didžiojo kraujavimo reiškinų, nesusijusių su vainikinės arterijos šuntavimo operacija, taikant trombolizę po miokardo infarkto [ne CABG (angl. *non-coronary artery bypass graft*) TIMI (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)] dažnio rodiklis rivaroksabanu gydomiems pacientams buvo didesnis nei gavusiems placebo (žr. 6 lentelę). Vis tik mirtinų kraujavimo reiškinų, hipotenzijos, kurią reikėjo gydyti intraveniniais inotropiniais vaistinėmis preparatais, ir chirurginės intervencijos, kuri taikyta dėl besitęsiančio kraujavimo, dažnio rodikliai rivaroksabano ir placebo vartojusiems tiriamiesiems buvo panašūs.

5 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, gydant pacientus, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI). Šiame PKI pacientų pogrupyje saugumo rezultatai buvo panašūs į bendrus saugumo rezultatus.

Insulto / PSIP anksčiau nepatyrę pacientai, kuriems buvo padidėję biologiniai žymenys (troponinas arba CK-MB), sudarė 80 % tyrimo populiacijos. Šios pacientų grupės rezultatai irgi atitiko bendrus veiksmingumo ir saugumo rezultatus.

#### 4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti III fazės ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu

Tyrimo populiacija	Pacientai, kurie neseniai patyrė ūminį koronarinį sindromą a)	
Gydymo dozė	Rivaroksabano po 2,5 mg du kartus per parą, N = 5 114 n (%) Rizikos santykis (RS) (95 % PI) p-reikšmė <sup>b)</sup>	Placebas N = 5 113 n (%)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas arba insultas	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties, miokardo infarktas arba insultas	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Miokardo infarktas	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Insultas	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stento trombozė	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifikuota ketinta gydyti tiriamoji grupė (visa tiriamoji grupė, ketinta gydyti dėl stento trombozės)

b) palyginti su placebo; *Log-Rank* p vertė

\* statistiškai viršijantis

\*\* nominaliai reikšmingas

**5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti III fazės ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu pacientams, kuriems atliekama PKI**

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>Neseniai ūminį koronarinį sindromą patyrę pacientai, kuriems taikoma PKI <sup>a)</sup></b>	
<b>Gydymo dozė</b>	<b>Rivaroksabano po 2,5 mg du kartus per parą, N = 3 114 n ( %) RS (95 % PI) p-reikšmė<sup>b)</sup></b>	<b>Placebas N = 3 096 n ( %)</b>
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas arba insultas	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Miokardo infarktas	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Insultas	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stento trombozė	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modifikuota ketinta gydyti tiriamoji grupė (visa tiriamoji grupė, ketinta gydyti dėl stento trombozės)

b) palyginti su placebo; *Log-Rank* p vertė

\*\* nominaliai reikšmingas

**6 lentelė. Saugumo rezultatai, gauti III fazės ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu**

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>Neseniai ūminį koronarinį sindromą patyrę pacientai <sup>a)</sup></b>	
<b>Gydymo dozė</b>	<b>Rivaroksabano po 2,5 mg du kartus per parą, N = 5115 n ( %) RS (95 % PI) p-reikšmė<sup>b)</sup></b>	<b>Placebas N = 5125 n ( %)</b>
Ne CABG TIMI didžiojo kraujavimo reiškinys	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001 *	19 (0,4 %)
Mirtį sukėlęs kraujavimas	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptominė intrakranijinė hemoragija	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija, kurią reikėjo gydyti intraveniniais inotropiniais vaistinėmis preparatais	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurginė intervencija dėl	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)

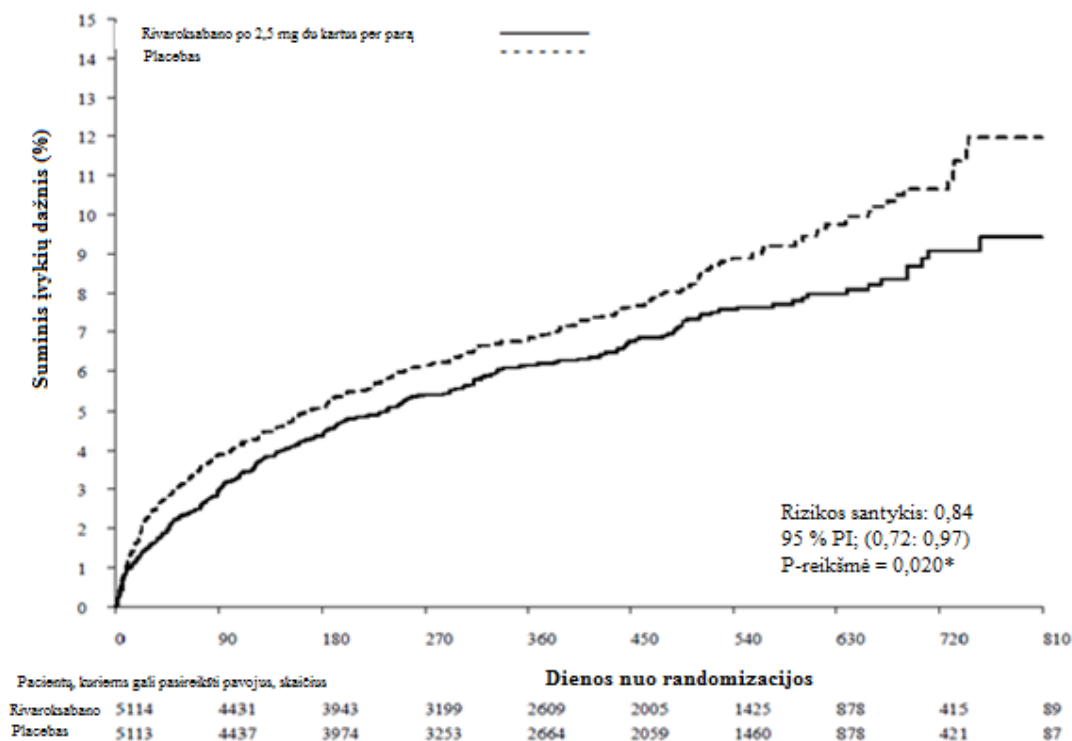
besitęsiančio kraujavimo		
4 ar daugiau kraujo pakuočių perpylimas per 48 valandas	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) saugumo populiacija, taikytas gydymas

b) palyginti su placebo; *Log-Rank* p vertė

\* *statistiškai reikšmingas*

### 1 paveikslas. Laikas iki pirminių vertinamųjų baigčių (mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarkto arba insulto) pirmojo pasireiškimo



#### VAL ir (arba) PAL

III fazės tyrimas COMPASS (27395 pacientai, 78,0 % vyrų, 22,0 % moterų) parodė rivaroksabano veiksmingumą ir saugumą, vaistinių preparatą vartojant VAL arba simptomine PAL sergančių pacientų, kuriems buvo didelė išeminių reiškinių rizika, sudėtinei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI arba insulto profilaktikai. Pacientai buvo stebimi vidutiniškai 23 mėnesius ir ne ilgiau kaip 3,9 metų.

Tiriamieji, kuriems nereikėjo nuolatinio gydymo protonų siurblio inhibitoriumi, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti pantoprazolą arba placebo. Po to visi pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1:1 buvo atrinkti vartoti po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą / ASR 100 mg vieną kartą per parą, po 5 mg rivaroksabano du kartus per parą arba vien tik ASR 100 mg vieną kartą per parą ir juos atitinkančius placebo.

VAL sergantiems pacientams buvo nustatyta kelias kraujagysles pažeidžianti VAL ir (arba) anksčiau buvo MI. Jaunesniems kaip 65 metų pacientams turėjo būti nustatyta aterosklerozė, apimanti bent du kraujagyslių baseinus, arba bent du papildomi širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksniai.

PAL sergantiems pacientams anksčiau buvo atliktos intervencijos, pvz., šuntavimo operacija arba perkutaninė transluminalinė angioplastika, arba galūnės ar pėdos amputacija dėl arterinių kraujagyslių ligos, arba protarpinio šlubumo su < 0,90 kulkšnies / rankos kraujospūdžio santykiu ir (arba) reikšmingos periferinių arterijų stenozės ar ankstesnės miego arterijos revaskuliarizacijos, ar  $\geq 50$  % besimptomės

miego arterijos stenozės.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo šie: gydymas dviem antitrombocitiniais vaistiniais preparatais arba gydymo ne ASR antitrombocitiniais preparatais ar geriamaisiais antikoaguliantais poreikis ir pacientai, kuriems yra didelė kraujavimo rizika, arba kuriems būdingas širdies nepakankamumas su < 30 % išstūmimo frakcija arba III ar IV klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją arba bet koks išeminis, nelakūninis insultas, įvykęs per 1 pastarąjį mėnesį, arba bet koks buvęs hemoraginis ar lakūninis insultas.

Rivaroksabanas 2,5 mg, vartojamas 2 kartus per parą derinant su ASR 100 mg vieną kartą per parą, buvo pranašesnis už ASR 100 mg mažinant pirminės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI ir insultas, atvejus (žr. 7 lentelę ir 2 paveikslą).

Pacientams, gydytiems rivaroksabanu 2,5 mg du kartus per parą derinant su ASR 100 mg vieną kartą per parą, reikšmingai padažnėjo pirminės saugumo vertinamosios baigties (didžiojo kraujavimo reiškiniių pagal modifikuotą ISTH (tarptautinę trombozės ir hemostazės asociaciją – angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) skalę) atvejų, palyginti su pacientais, kurie vartojo ASR 100 mg vieną kartą per parą (žr. 8 lentelę).

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties atžvilgiu rivaroksabanas 2,5 mg du kartus per parą kartu su ASR 100 mg vieną kartą per parą vartojimo nauda, palyginti su ASA 100 mg vieną kartą per parą vartojimo nauda, buvo RS = 0,89 (95 % PI 0,7-1,1) ≥ 75 metų pacientams (dažnis atitinkamai 6,3 % lyginant su 7,0 %) ir RS = 0,70 (95 % PI 0,6-0,8) < 75 metų pacientams (dažnis 3,6 % lyginant su 5,0 %). Vertinant didįjį kraujavimą pagal modifikuotą ISTH skalę, pastebėtas rizikos padidėjimas, kurį rodė RS 2,12 (95 % PI 1,5-3,0) ≥ 75 metų pacientams (5,2 % lyginant su 2,5 %) ir RS = 1,53 (95 % PI 1,2-1,9) < 75 metų pacientams (2,6 % lyginant su 1,7 %).

40 mg pantoprazolo vartojimas vieną kartą per parą kartu su antitromboziniu tiriamuoju vaistiniu preparatu pacientams, kuriems nėra klinikinio protonų siurblio inhibitoriaus poreikio, neparodė jokios naudos viršutinio virškinimo trakto reiškiniių (kuriuos sudaro viršutinio virškinimo trakto kraujavimas, viršutinio virškinimo trakto išopėjimas arba viršutinio virškinimo trakto obstrukcija ar perforacija) prevencijai; grupėje, kuri vartojo 40 mg pantoprazolo vieną kartą per parą, viršutinio virškinimo trakto reiškiniių dažnis buvo 0,39 atvejo 100-ui pacientų metų, o grupėje, kuri vartojo placebo vieną kartą per parą – 0,44 atvejo 100-ui pacientų metų.

7 lentelė. III fazės tyrime COMPASS gauti veiksmingumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL <sup>a)</sup>					
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP N = 9 152		ASR 100 mg VKP N = 9 126			
	Pacientai, kuriems buvo atvejų	KM %	Pacientai, kuriems buvo atvejų	KM %	RS (95 % PI)	P vertė <sup>b)</sup>
Insultas, MI arba KV mirtis	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Insultas	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- KV mirtis	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mirtis dėl bet kokios priežasties	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Ūminė galūnių išemija	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) ketinta gydyti (angl. *intention to treat*) tiriamoji grupė, pirminė analizė

b) palyginti su ASR 100 mg; *Log-Rank* p vertė

\* Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis.

DKP: du kartus per parą; PI: pasikliautinis intervalas; KM %: bendros dažnio rizikos įverčiai pagal Kaplano-Mejerio metodą, apskaičiuoti po 900 dienų; KV: kardiovaskulinė; MI: miokardo infarktas; VKP: vieną kartą per parą

8 lentelė. III fazės tyrimo COMPASS saugumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL <sup>a)</sup>		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP (NA rizikos %) N = 9 152 n (NA rizikos %)	ASR 100 mg VKP N=9126 (NA rizikos %)	Rizikos santykis (95 % PI) p vertė <sup>b)</sup>
Didysis kraujavimas pagal modifikuotą ISTH skalę	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Mirtinas kraujavimo reiškinys	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptominis ypač svarbaus organo kraujavimas (nemirtinas)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Operuotos vietos kraujavimas, dėl kurio prirėkė pakartotinės operacijos (nemirtinas, ne ypač svarbaus organo)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

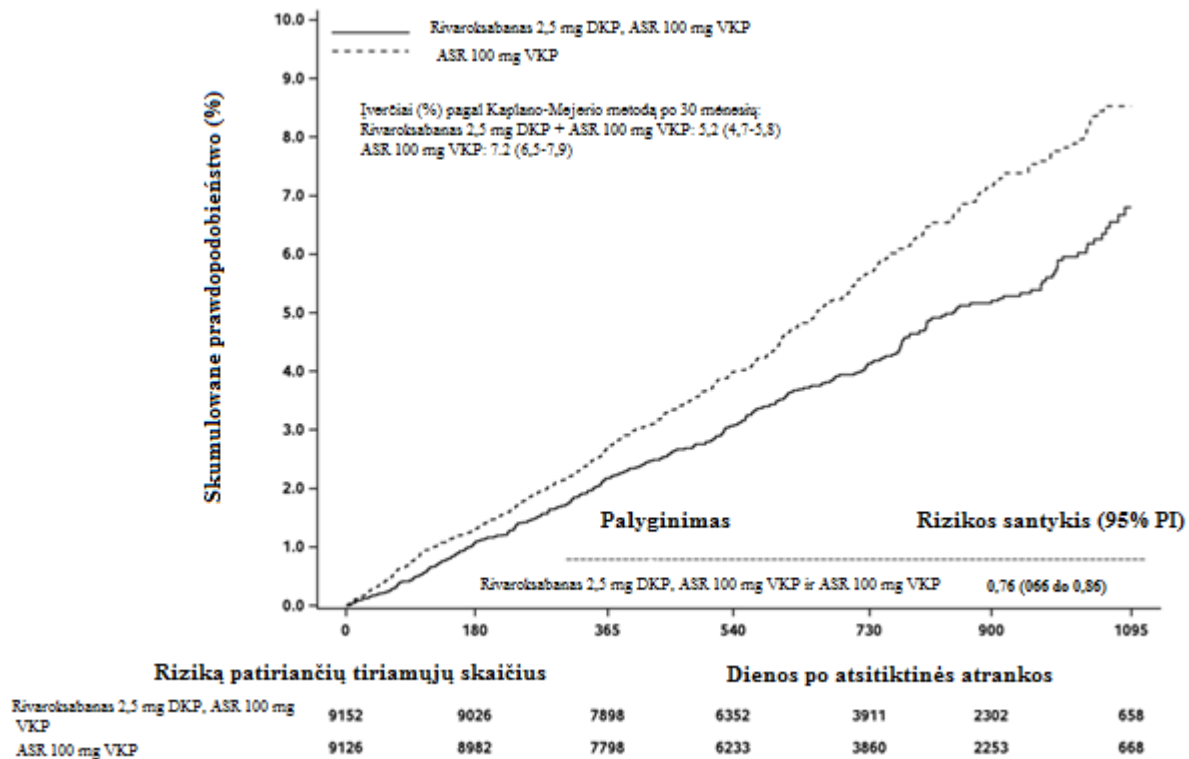
- Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos (nemirtinas, ne ypač svarbaus organo, kai neprireikė pakartotinės operacijos)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Su nakvyne ligoninėje	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Be nakvynės ligoninėje	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Didysis kraujavimas į virškinimo traktą	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Didysis kraujavimas į kaukolės vidų	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) ketinta gydyti tiriamoji grupė, pirminė analizė

b) palyginti su ASR 100 mg; *Log-Rank* p vertė

DKP: du kartus per parą; PI: pasikliautinis intervalas; NA rizika: naujų atvejų rizika (angl. *Cumulative incidence risk*, įverčiai pagal Kaplano-Mejerio metodą) po 30 mėnesių; ISTH: Tarptautinė trombozės ir hemostazės bendrija (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*); VKP: vieną kartą per parą

## 2 paveikslas. Laikas iki pirmojo pirminės vertinamosios baigties (insulto, miokardo infarkto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų) pasireiškimo, nustatytas COMPASS tyrime



DKP: du kartus per parą; VKP: vieną kartą per parą; PI: pasikliautinis intervalas

Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra

Pagrindinio III fazės dvigubai koduoto tyrimo **VOYAGER PAD** metu 6564 pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai sėkmingai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra (chirurginė arba endovaskulinė, įskaitant hibridines procedūras), buvo atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 priskirti vienai iš dviejų antitrombozinio gydymo grupių: jiems buvo skiriama po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą kartu su Amg vieną kartą per parą arba tik ASR 100 mg vieną kartą per parą. Pacientams buvo leidžiama papildomai standartinėmis dozėmis vieną kartą per parą vartoti klopido grelio iki 6 mėnesių. Tyrimo tikslas buvo parodyti rivaroksabano, vartojamo kartu su ASR, veiksmingumą ir saugumą miokardo infarkto, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės galūnės išemijos arba didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų profilaktikai, gydant pacientus, kuriems dėl simptominės PAL neseniai sėkmingai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių amžius  $\geq 50$  metų ir kuriems patvirtinta vidutinio sunkumo arba sunki simptominė apatinės galūnės aterosklerozinė PAL, pagrįsta visais šiais požymiais: klinikiniais (t. y. ribota funkcija), anatominiais (t. y. distaliau nuo išorinės klubinės arterijos vaizdo tyrimais patvirtinta PAL) ir hemodinaminiais (kulkšnies-žasto indeksas [KŽI]  $\leq 0,80$  arba nykščio-žasto indeksas [NŽI]  $\leq 0,60$  pacientams, kuriems anksčiau nebuvo atlikta galūnės revaskuliarizacija, arba KŽI  $\leq 0,85$  arba NŽI  $\leq 0,65$  pacientams, kuriems anksčiau atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacija). Pacientai, kuriems reikėjo  $> 6$  mėnesių trukmės gydymo dviem antitrombocitininiais vaistinėmis preparatais arba bet kokio papildomo gydymo antitrombocitininiais vaistinėmis preparatais, išskyrus ASR ir klopido grelį, arba gydymo geriamaisiais antikoagulantais, pacientai, anksčiau patyrę intrakranijinį kraujavimą, insultą arba PSIP, ir pacientai, kurių aGFG  $< 15$  ml/min, nebuvo įtraukti į tyrimą. Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė buvo 24 mėnesiai, o ilgiausia stebėjimo trukmė buvo 4,1 metų. Į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus vidurkis buvo 67 metai, o  $> 75$  metų amžiaus asmenys sudarė 17 % pacientų populiacijos. Laiko nuo atskaitinės revaskuliarizacijos procedūros iki tiriamojo gydymo pradžios mediana visoje populiacijoje buvo 5 dienos (6 dienos po chirurginės revaskuliarizacijos ir 4 dienos po endovaskulinės revaskuliarizacijos, įskaitant hibridines procedūras). Iš viso 53,0 % pacientų buvo taikytas trumpalaikis bazinis gydymas klopido greliu, kurio trukmės mediana buvo 31 diena. Remiantis tyrimo protokolu, tiriamąjį gydymą buvo galima pradėti kuo greičiau, bet ne vėliau kaip po 10 dienų nuo sėkminga įvardijamos revaskuliarizacijos procedūros ir tik tada, kai pasiekama hemostazė. Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, derinamas su ASR 100 mg vieną kartą per parą, buvo pranašesnis už vien tik ASR, mažinant pagrindinių baigčių suminį rodiklį, kurį sudarė miokardo infarkto, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės galūnės išemijos ir didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų reiškiniai (žr. 9 lentelę). Pacientams, gydytiems rivaroksabanu ir ASR, padidėjo pagrindinis saugumo baigčių rodiklis, apibūdinantis didžiojo kraujavimo reiškinį pagal TIMI, o mirtino ar intrakranijinio kraujavimo reiškinį jiems nepadaugėjo (žr. 10 lentelę). Antrinės veiksmingumo baigtys buvo tiriamos iš anksto numatyta, hierarchine tvarka (žr. 9 lentelę).

### 9 lentelė: III fazės tyrimo VOYAGER PAD veiksmingumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra <sup>a)</sup>		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 3286 n (NA rizikos %) <sup>c)</sup>	ASR 100 mg VKP N=3278 n (NA rizikos %) <sup>c)</sup>	Rizikos santykis (95 % PI) <sup>d)</sup>
Pirminė veiksmingumo baigtis <sup>b)</sup>	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 <sup>e)</sup> *
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Išeminis insultas	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Mirtis nuo ŠKL	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Ūminė galūnės išemija <sup>f)</sup>	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)



- Didelė amputacija dėl kraujagyslių sutrikimų	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
<b>Antrinė veiksmingumo baigtis</b>			
Neplanuota atskaitinė galūnės revaskuliarizacija dėl pasikartojančios galūnės išemijos	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 <sup>e)</sup> *
Hospitalizacija dėl trombinio pobūdžio vainikinių ar periferinių kraujagyslių sutrikimų (bet kurios apatinės galūnės)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 <sup>e)</sup> *
Mirtis dėl bet kokios priežasties	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE reiškiniai	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

<sup>a)</sup> Ketintų gydyti tiriamųjų analizės grupė, pirminės analizės; koreguota NK BVK

<sup>b)</sup> MI, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų (mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir mirties dėl nežinomų priežasčių), ŪGI ir didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų suminis rodiklis

<sup>c)</sup> Analizuojant tiriamojo duomenis, skaičiuojamas tik pirmąkart pasireiškęs baigties kriterijų atitinkantis reiškinys

<sup>d)</sup> SR (95 % PI) yra pagrįsta Cox proporcingos rizikos modeliu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą, gydymą traktuojant kaip vienintelį kovariantą

<sup>e)</sup> Vienpusė p vertė yra pagrįsta *Log-Rank* testu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą gydymo metu traktuojant kaip faktorių

<sup>f)</sup> Ūminė galūnės išemija apibūdinama kaip staiga reikšmingai pablogėjusi galūnės perfuzija, kai naujai nustatomas pulso nebuvimas arba būtina terapinė intervencija (t. y. trombolizė, trombektomija arba skubi revaskuliarizacija), dėl kurių reikalinga hospitalizacija

\* Veiksmingumo baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis

ŪGI: ūminė galūnės išemija; DKP: du kartus per parą; VKP: vieną kartą per parą; PI: pasikliautinis intervalas; MI: miokardo infarktas; ŠKL: širdies ir kraujagyslių ligos; NK BVK: Nepriklausomas klinikinių baigčių vertinimo komitetas

### 10 lentelė: III fazės tyrimo VOYAGER PAD saugumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra <sup>a)</sup>		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 3256 n (NA rizikos %) <sup>b)</sup>	ASR 100 mg VKP N=3248 n (NA rizikos %) <sup>b)</sup>	Rizikos santykis (95 % PI) <sup>c)</sup>  p-vertė <sup>d)</sup>
TIMI didysis kraujavimas (CABG / ne CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Mirtinas kraujavimas	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranijinis kraujavimas	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Atviras kraujavimas, susijęs su staigiai sumažėjusiu Hb	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)

$\geq 5\text{g/dl}$ / Hkt $\geq 15\%$			
ISTH didysis kraujavimas	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Mirtinas kraujavimas	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Ne mirtinas kritinių organų kraujavimas	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Pagal ISTH kliniškai reikšmingas ne didysis kraujavimas	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

<sup>a)</sup> Saugumo analizės grupė (visi tiriamieji, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir suvartojo bent vieną tiriamųjų vaistinių preparatų dozę), NKVK: Nepriklausomas klinikinių baigčių vertinimo komitetas

<sup>b)</sup> n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius, N = tiriamųjų, kuriems buvo rizika, skaičius, % =  $100 \times n/N$ , n/100 pacientų metų = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičiaus ir suminio rizikos laiko santykis

<sup>c)</sup> SR (95 % PI) yra pagrįsta Cox proporcingos rizikos modeliu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą, gydymą traktuojant kaip vienintelį kovariantą

<sup>d)</sup> Dvipusė p vertė yra pagrįsta *Log-Rank* testu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą, gydymo metu traktuojant kaip faktorių

#### VAL su širdies nepakankamumu

**COMMANDER HF** klinikiniame tyrime dalyvavo 5022 pacientai, sergantys širdies nepakankamumu ir pažengusia vainikinių arterijų liga (VAL), kurie buvo hospitalizuoti dėl dekompenсуoto širdies nepakankamumo (ŠN). Šie pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių: vartoti po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą (N = 2507) arba atitinkamą placebo (N = 2515). Bendra vidutinė gydymo trukmė tyrimo metu buvo 504 dienos.

Pacientai mažiausiai tris mėnesius turėjo sirgti simptominiu ŠN, ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) vienerių metų bėgyje iki įtraukimo į tyrimą turėjo būti  $\leq 40\%$ . Tyrimo pradžioje vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija buvo 34 % (kvartilų intervalas (angl. *interquartile range, IQR*): 28 %–38 %), o 53 % tiriamųjų priklausė III arba IV klasei pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association (NYHA)*) klasifikaciją.

Pirminė veiksmingumo analizė (t. y. mirčių nuo bet kurios priežasties, MI arba insulto jungtinis rodmuo) neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupės, vartojusios po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą, ir placebo grupės; rizikos santykis (RS) lygus 0,94 (95 % PI 0,84–1,05), p = 0,270. Mirčių nuo bet kurios priežasties atvejų skaičius tarp rivaroksabano ir placebo grupių nesiskyrė (atvejų dažnis 100 pacientų metų; 11,41 palyginti su 11,63, RS: 0,98; 95 % PI: 0,87–1,10; p = 0,743). MI atvejų dažnis 100 pacientų metų (rivaroksabanui palyginti su placebo) buvo 2,08 palyginti su 2,52 (RS: 0,83; 95 % PI: 0,63–1,08; p = 0,165), o insulto atvejų dažnis 100 pacientų metų buvo 1,08 palyginti su 1,62 (RS: 0,66; 95 % PI: 0,47–0,95; p = 0,023). Pagrindinė saugumo išėitis (t. y. mirtino kraujavimo arba kraujavimo į kaukolės vidų, galinčio sukelti nuolatinę negalią, jungtinis rodmuo) pasireiškė 18 (0,7 %) pacientų, vartojusių po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą gydymo grupėje, ir 23 (0,9 %) pacientams placebo grupėje (RS = 0,80; 95 % PI 0,43–1,49; p = 0,484). Rivaroksabano grupėje, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas didžiųjų kraujavimų pagal ISTH dažnio padidėjimas (atvejų dažnis 100 pacientų metų: 2,04 palyginti su 1,21, RS: 1,68; 95 % PI 1,18–2,39; p = 0,003).

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu, gydymo poveikis COMPASS klinikinio tyrimo pogrupyje buvo panašus į nustatytąjį visoje tyrimo populiacijoje (žr. VAL/PAL skyrių).

#### Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Atliekant tyrėjų remiamą, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo modelio daugiacentrį tyrimą, kurio vertinamąsias baigtis buvo numatyta vertinti koduotu būdu, rivaroksabanas buvo lyginamas su varfarinu, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas antifosfolipidinis sindromas ir nustatyta didelė tromboembolinių reiškinių rizika (visų trijų antifosfolipidinių antikūnų – vilkligės antikoagulantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praeityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atšakoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min), 61-am pacientui – varfarinas (TNS 2,0-3,0). Tromboemboliniai reiškiniai nustatyti 12 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas rivaroksabanas (4 išeminio insulto ir 3 miokardo infarkto atvejai). Pacientų, kuriems buvo paskirtas varfarinas, grupėje nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Stiprus kraujavimas pasireiškė 4-iems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti rivaroksabanu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tromboembolijos reiškinių profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) atsiranda praėjus 2-4 val. po tabletės suvartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas, suvartojus 2,5 mg ir 10 mg dozės tabletes, yra didelis (80-100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas suvartotas valgio metu, ar kitu laiku. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes, maistas nedaro įtakos rivaroksabano AUC ar  $C_{max}$ . Rivaroksabano 2,5 mg ir 10 mg tabletes galima vartoti valgio metu arba kitu laiku.

Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę. Tai labiau pastebima, kai vartojama nevalgius, nei vartojant valgio metu. Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV %) svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

Rivaroksabano absorbcija priklauso nuo jo atpalaidavimo vietos virškinimo trakte. Nustatyta, kad tada, kai susmulkintas rivaroksabanas atpalaiduojamas proksimalinėje plonosios žarnos dalyje, palyginti su tablete, AUC ir  $C_{max}$  sumažėja 29 % ir 56 %. Kai rivaroksabanas atpalaiduojamas distalinėje plonosios žarnos dalyje arba kylančioje gaubtinėje žarnoje, ekspozicija dar labiau sumažėja. Taigi reikia vengti skirti rivaroksabano distaliau nuo skrandžio, nes tai gali sumažinti absorbciją ir atitinkamai rivaroksabano ekspoziciją.

20 mg rivaroksabano tabletės, kuri suvartojama per burną, ją sutraiškčius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir  $C_{max}$ ), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašūs.

Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

### Pasiskirstymas

Daug vaistinio preparato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (apie 92-95 %); daugiausia serumo albumino. Pasiskirstymo tūris yra vidutinis,  $V_{ss}$  yra maždaug 50 litrų.

### Biotransformacija ir eliminacija

Maždaug 2/3 suvartotos rivaroksabano dozės suardoma metabolizmo metu ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 suvartotos dozės dalis šalinama nepakitusia

veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu.

Rivaroksabanas yra metabolizuojamas CYP3A4, CYP2J2 ir nuo CYP nepriklausomais mechanizmais. Morfolinono dalies oksidacinis irimas ir amido jungčių hidrolizė yra pagrindinės biotransformacijos sritys. Remiantis *in vitro* tyrimais, rivaroksabanas yra P-gp (P-glikoproteino) ir Bcrp (krūties vėžio atsparumo baltymo) pernašos baltymų substratas.

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, labai svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabaną galima priskirti prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozė suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Suvartoto per burną vaistinio preparato eliminaciją riboja absorbcijos greitis.

Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims trunka nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis*

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams nustatyta didesnė koncentracija plazmoje nei jaunesniems pacientams. Vidutinės AUC reikšmės buvo apytiksliai 1,5 karto didesnė daugiausia dėl sumažėjusio (tariamąjo) bendro ir inkstų klirenso. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Skirtingos svorio kategorijos*

Svorio kraštutinumai (< 50 kg arba > 120 kg) darė mažą įtaką rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

#### *Etniniai skirtumai*

Atsižvelgiant į rivaroksabano farmakokinetiką ir farmakodinamiką, kliniškai reikšmingų skirtumų tarp baltųjų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų etninių grupių pacientų nepastebėta.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Ciroze sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child Pugh*) nustatyta tik nedidelių rivaroksabano farmakokinetikos pokyčių (vidutiniškai 1,2 karto padidėjęs rivaroksabano AUC), beveik palyginamų su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Pacientams, kuriems dėl cirozės yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B pagal *Child Pugh*), rivaroksabano vidutinis AUC buvo reikšmingai 2,3 karto didesnis, palyginti su sveikų savanorių. Laisvas AUC padidėjo 2,6 karto. Šių pacientų rivaroksabano eliminacija taip pat buvo susilpnėjusi, panašiai kaip ir pacientų, kuriems yra vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs 2,6 karto, palyginti su sveikų savanorių, PT (angl. *prothrombin time*) buvo pailgėjęs panašiai – 2,1 karto. Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo jautresni rivaroksabanui, todėl buvo didesnis jų FK/FD santykis tarp koncentracijos ir PT.

Rivaroksabano draudžiama vartoti pacientams, kurie serga kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir kliniškai reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra cirozė (B ir C pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Rivaroksabano koncentracijos padidėjimas koreliavo su inkstų funkcijos susilpnėjimu vertinant kreatinino klirenso tyrimus. Asmenims, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, rivaroksabano koncentracijos plazmoje (AUC) buvo padidėjusios atitinkamai 1,4, 1,5 ir 1,6 karto. Atitinkamai buvo ryškesnis farmakodinaminio poveikio sustiprėjimas. Asmenims,

kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bendras Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,5, 1,9 ir 2,0 karto, palyginti su sveikais savanoriais; PT pailgėjimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,3, 2,2 ir 2,4 karto. Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min., nėra.

Daug rivaroksabano prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepašalinama.

Vartojimas nerekomenduojamas pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min., rivaroksabano reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### Farmakokinetikos duomenys pacientams

ŪKS patyrusiems pacientams, vartojusiems po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą aterotrombozinių reiškinių profilaktikai, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas), praėjus 2-4 val. ir maždaug 12 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 47 (13-123) ir 9,2 (4,4-18) µg/l.

#### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) buvo vertinimas tiriant rivaroksabano koncentraciją plazmoje ir keletą farmakodinamikos rodiklių (Xa faktoriaus slopinimą, PT, DATL, *Heptest*), paskyrus įvairias dozes (po 5-30 mg du kartus per parą). Rivaroksabano koncentracijos ir Xa faktoriaus aktyvumo santykį geriausiai apibrėžia  $E_{max}$  modelis. Vertinant PT, duomenis geriau apibūdino tiesinių atkarpų modelis. Priklausomai nuo naudotų skirtingų PT reagentų, pasvirimo reikšmės buvo labai skirtingos. PT tyrimui naudojant Neoplastin, bazinis PT buvo apie 13 s, o pasvirimas buvo apie 3-4 s/(100 µg/l). FK/FD tyrimų rezultatai II ir III fazėse atitiko duomenis, kurie buvo gauti su sveikais asmenimis.

#### Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams ŪKS ir VAL ir (arba) PAL indikacijoms neištirti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinės dozės toksiškumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio jaunikliams ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Poveikis, nustatytas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl nenormaliai stipraus farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo nustatyti didesni IgG ir IgA lygiai plazmoje, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Nustatytas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis duomenimis, skiriant vaikingoms patelėms toksiškas dozes, nustatytas sumažėjęs atsivestų jauniklių išgyvenamumas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Natrio laurilsulfatas

Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė (Opadry Yellow 03F12967)

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas  
Makrogolis 8000  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

Sutraiškytos tabletės

Sutraiškytos rivaroksabano tabletės išlieka stabilios vandenyje ir obuolių tyrėlėje iki 4 valandų.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidrios PVC//PVDC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės kartono dėžutėje po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 arba 196 plėvele dengtos tabletės arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėje po 10x1, 100x1 arba sudėtinėje pakuotėje po 100 (10 pakuočių po 10x1) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Tablečių sutraiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus 2,5 mg tablečių, enterinis maitinimas iškart nėra būtinas.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Lenkija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### lizdinė plokštelė:

LT/1/20/4548/001 – N14  
LT/1/20/4548/002 – N20  
LT/1/20/4548/003 – N28  
LT/1/20/4548/004 – N30  
LT/1/20/4548/005 – N56  
LT/1/20/4548/006 – N60  
LT/1/20/4548/007 – N98  
LT/1/20/4548/008 – N168  
LT/1/20/4548/009 – N196

### dalomoji lizdinė plokštelė:

LT/1/20/4548/010 – N10x1  
LT/1/20/4548/011 – N100x1  
LT/1/20/4548/012 – N100 (10x(N10x1))

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. balandžio 29 d.

Paskutinio perregistravimo data 2024 m. rugpjūčio 9 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2024 m. spalio 11 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>.