

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mibrex 15 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 15 mg rivaroksabāna (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur laktozes monohidrātu, kura daudzums atbilst 163 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Balts vai gandrīz balts pulveris 1. izmēra kapsulā (garums aptuveni 19 mm) ar gaiši brūnu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu.

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 gadi, 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).

Pediātriskā 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.

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

Ja deva ir izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Mibrex un nākamajā dienā jāturpina lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu 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., nesena 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 ilgstošāka terapija.

Ja nepieciešama ilgāka recidivējošas DVT un PE profilakse (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot 10 mg Mibrex vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver 20 mg Mibrex lietošana vienu reizi dienā.

Terapijas ilgums un deva jāpiemēro individuāli, rūpīgi izvērtējot ārstēšanas ieguvumu pret asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Laika periods	Dozēšanas režīms	Kopējā dienas deva
Recidivējošas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.-21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
	22. diena un vēlāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg
Recidivējošas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Mibrex jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg Mibrex lietošanu dienā. Šajā gadījumā var lietot divas 15 mg kapsulas vienlaicīgi. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot parastā deva 15 mg divas reizes dienā atbilstoši tās dienas ieteikumiem.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā zāles jālieto vienu reizi dienā, pacientam Mibrex jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar Mibrex 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 rivaroksabāna vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa masa 50 kg un vairāk: ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.
- Norādījumus pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt zāļu aprakstā, kas paredzēts rivaroksabāna granulām iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

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 tikai tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto nākamā deva, kā norādīts. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņšana ar Mibrex

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

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Mibrex, pēc Mibrex lietošanas INR vērtības būs kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Mibrex antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajag izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mibrex nomaiņšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot Mibrex terapiju ar KVA, var būt neatbilstoša antikoagulācija. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekosa antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Mibrex var veicināt INR paaugstināšanos.

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

Pediatriki pacienti

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

Parenterālo antikoagulantu nomaiņšana ar Mibrex

Pieaugušajiem un pediatriem pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Mibrex terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, mazmolekulāru heparīnu) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Mibrex nomaiņšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet Mibrex lietošanu un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Mibrex deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie

Ierobežota apjoma klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15 – 29 ml/min) liecina, ka rivaroksabāna koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tādēļ Mibrex šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss

15 – 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

- 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, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

Pediātriskā populācija

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Pediātriskiem 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 Mibrex terapiju vai turpināt tā lietošanu. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, transezofageālās ehokardiogrammas (TEE) vadītai kardioversijai Mibrex terapija jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms kardioversijas jālūdz sniegt apstiprinājumu, ka Mibrex ir ticis lietots atbilstoši rekomendācijām. Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju un nosakot tās ilgumu, jāņem vērā vispārējās vadlīnijas par antikoagulantu lietošanas rekomendācijām pacientiem, kuri saņem kardioversiju.

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

Lietojot samazinātu Mibrex devu - 15 mg vienu reizi dienā (vai 10 mg Mibrex vienu reizi dienā) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min] papildus P2Y12 inhibitoru lietošanai maksimāli 12 mēnešus, nav lielas pieredzes pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem nepieciešama iekšķīgi lietojamu antikoagulantu terapija un kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta, lietojot

pacienti ar nevalvulāru priekškambaru 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

Mibrex paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jālietot ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kapsulu satūra lietošana

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas kapsulas, Mibrex kapsulas saturu tieši pirms lietošanas var samaisīt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un lietot iekšķīgi. Pēc Mibrex 15 mg vai 20 mg kapsulu satūra lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam.

Mibrex kapsulas saturu 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

Mibrex paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientam jāiesaka norīt kapsulu, uzdzertot šķidrumu. Turklāt kapsula jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kapsulas jālieto ar aptuveni 24 stundu starplaiku.

Ja pacients tūlīt izspļauj devu vai sākas vemšana 30 minūšu laikā pēc devas lietošanas, nepieciešams lietot jaunu devu. Taču, ja vemšana pacientam sākas vēlāk nekā 30 minūtes pēc devas lietošanas, nav nepieciešams tūlīt lietot atkārtotu devu un nākamā deva jālieto kā parasti.

Kapsulas saturu nedrīkst sadalīt, lai mēģinātu iegūt daļu no kapsulas devas.

Kapsulu satūra lietošana

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas kapsulas, jālieto rivaroksabānu saturošas zāles granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai formā.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama, kad ir parakstīta 15 mg rivaroksabāna deva, to var nodrošināt tieši pirms lietošanas izberot 15 mg kapsulas saturu un samaisot to ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi. Mibrex kapsulas saturu var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), zemas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.c.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks u.c.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, apiksabānu u.c.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar

cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (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 ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Mibrex, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Mibrex lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

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

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

Lai gan rivaroksabāna terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabāna līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabāna iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (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 rivaroksabāna terapijas un tās laikā rūpīgi jāvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

Mibrex lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīrs). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabāna koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku. Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kas vienlaicīgi saņem sistēmisku terapiju ar spēcīgiem CYP 3A4 un P-gp inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi,

piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi, trombocītu agregācijas inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI). Pacienti, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa un zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabāns piesardzīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

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

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 un zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabāna terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesēn veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (TAVR) operācija. Rivaroksabāna drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabāns nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Mibrex.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru 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/pārejoša išēmiska lēkme (PIL).

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

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

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus tromboembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neuroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi.

Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neuroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamā ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Nav klīniskās pieredzes par 15 mg vai 20 mg rivaroksabāna lietošanu šādos gadījumos.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu un kuriem veikta neuroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju labāk veikt zema rivaroksabāna antikoagulatīvā efekta laikā. Tomēr precīzs laiks, kurā ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, katram pacientam nav zināms un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību. Pamatojoties uz vispārīgiem farmakokinētiskiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz divas reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabāna lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabāna devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabāna lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Dati par ieteicamo laiku neuroaksiālās anestēzijas katetra ievietošanai vai izņemšanai bērniem rivaroksabāna lietošanas laikā nav pieejami. Šādos gadījumos pārtrauciet rivaroksabāna terapiju un apsveriet īslaicīgas darbības parenterālo antikoagulantu lietošanu.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Mibrex lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Palīgvielas

Mibrex 15 mg satur laktozi un nātriju.

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības apjoms pediatriskajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatriskās populācijas pacientiem.

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabāna eliminācijas ceļiem - CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabāna koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē. Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,5 reizes un C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabāna 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 rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna ietekme ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabāna 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. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā ir ierobežots klīnisko datu apjoms, jāizvairās no rivaroksabāna vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

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

Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

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

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

apakšpunktu).

SSAI/SNAI

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pastāv iespēja, ka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto SSAI vai SNAI, par kuriem ziņots, ka tiem ir ietekme uz trombocītiem, ir palielināts asiņošanas risks. Lietojot vienlaicīgi rivaroksabāna klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots lielāks smagu vai klīniski nozīmīgu, bet ne smagu asiņošanas gadījumu skaits.

Varfarīns

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

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

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

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Laboratoriski rādītāji

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Mibrex ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabāns šķērso placentu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabāna terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriki pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabānu.

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

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonālas embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg	21 mēnesis
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas	329	Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna 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	5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā ar ASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

* Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabāna devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabāna lietošanu, bija asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu un "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" tālāk) (2.tabula).

Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa un zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

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

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

* Visiem rivaroksabāna pētījumiem apkopoti, ziņoti un izskatīti dati par visiem asiņošanas notikumiem.

** 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

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

Biežums definēts 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 zināms: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji)	Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits) ^A , trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis			
Acu bojājumi				
Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asins atklepošana			Eozinofila pneimonija	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tai skaitā smaganu asiņošana un asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa un zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, asinsizplūdums	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas	

ādā un zemādā			nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs fasciālās telpas sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs, paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantu lietošanu saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā nogurums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināta ZBLH koncentrācija ^A , paaugstināta lipāzes koncentrācija ^A , paaugstināta amilāzes koncentrācija ^A			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanērisma ^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 gadi

C: novērots retāk aterotrombotisko notikumu profilakses gadījumos 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 blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabāna lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas smaguma (skatīt 4.9. apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā").

Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t.i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa un zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt

laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu "Asiņošanas risks"). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Rivaroksabāna lietošanas laikā ziņots par zināmām komplikācijām, kas rodas sekundāri smagai asiņošanai, piemēram, fasciālās telpas sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediātriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīva 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 pediātriskiem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabāna un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediātrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabāna terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielu pacientu skaitu.

Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediātriskiem 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 pediātriskās populācijas pētījumos bieži (4,6 %) ziņots par trombocitopēniju, kas novērota arī pieaugušo pacientu pēcreģistrācijas uzraudzībā. Pediātriskiem pacientiem zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem pieaugušajiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Par bērniem pieejams ierobežots datu apjoms. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabāna devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas 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 atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet nav pētīts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Rivaroksabāna pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabānu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabāna devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabāna 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). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrums aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabāna 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 rivaroksabānu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota lietošana un jāitirē atkarībā no asiņošanas mazināšanās.

Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver konsultēšanās ar asinsreces speciālistu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabāna lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT - *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams. Pacienti, kuri lietoja rivaroksabānu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentilēs (Neoplastin) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā, bija robežās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabāna 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, bija robežās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 - 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabānu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentilēs (Neoplastin) 1 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, bija robežās 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 kritoties (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentilēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, bija robežās 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 rivaroksabāna farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n=22) tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti - 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Pediātriskā populācija

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju
Rivaroksabāna klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabāna efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Pivotalā, dubultklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Vidējais terapijas laiks 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.

Rivaroksabāns bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija - insults un ne-CNS sistēmiska embolija. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabānu (1,71 % gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (risika attiecība (RA) 0,79; TI 95 %, 0,66-0,96; p<0,001 līdzvērtīgumam).

Drošuma populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi bija 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabānu (1,70 % gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15 % gadā) (risika attiecība 0,79; TI 95 %, 0,65 – 0,95; p=0,015 pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz *intention-to-treat* (ITT) analīzi, primārie notikumi bija 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabānu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24 % gadā) (risika 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 (vidējais 58 %; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabāna efekts neatšķīrās centra TTR līmenī (*Time in Target* INR diapazons bija 2,0 – 3,0) vienāda lieluma kvartilēs (p=0,74 mijiedarbībai). Augstākajā kvartilē balstoties uz centru, risika attiecība rivaroksabānam salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,74 (TI 95 %, 0,49 līdz 1,12).

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas nemasīvas 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	Rivaroksbāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (100 pacientgados)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacientgados)	RA (95 % TI) p-vērtība, pārākuma tests
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	Rivaroksbāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (100 pacientgados)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacientgados)	Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība
Masīva un klīniski būtiska nemasīva asiņošana	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Masīvas asiņošanas notikumi	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 transfūzija*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Klīniski būtiska nemasīva 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, neinvazīvs, atklāts, kohortas pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā trombembolijas notikumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6704 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē reālos apstākļos.

XANTUS pētījumā vidējais CHADS₂ bija 1,9 un HAS-BLED bija 2,0, salīdzinot ar ROCKET AF pētījumu, kurā vidējais CHADS₂ un HAS-BLED bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Masīva asiņošana tika novērota 2,1 uz 100 pacientgadiem. Letāla asiņošana bija 0,2 uz 100 pacientgadiem un intrakraniāla asiņošana 0,4 uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientgadiem. Šie novērojumi klīniskajā praksē ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šai indikācijai.

Pēcreģistrācijas neintervences pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 162 000 pacientu no četrām valstīm, rivaroksabāns tika lietots insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Išēmiska insulta gadījumu biežums bija 0,70 (95% TI 0,44–1,13) uz 100 pacientgadiem. Asiņošana, kuras rezultātā bija vajadzīga hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,43 (95% TI 0,31 - 0,59) intrakraniālai asiņošanai, 1,04 (95% TI 0,65 - 1,66) kuņģa un zarnu trakta asiņošanai, 0,41 (95% TI, 0,31 -0,53) urogenitālai asiņošanai un 0,40 (95% TI 0,25 - 0,65) cita veida asiņošanai.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru izpētes pētījumā ar maskētu rezultāta novērtējumu (X-VERT) tika iesaistīti 1504 pacienti (iepriekš ārstēti un iepriekš neārstēti ar perorāliem antikoagulantiem) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju un plānotu kardioversiju, kardiovaskulāru notikumu profilaksei salīdzināja rivaroksabānu un pielāgotas devas KVA (randomizācijas attiecība 2:1). Tika izmantota transezofageālās ehokardiogrammas vadītas kardioversijas (1-5 dienas pirms terapijas) vai tradicionālās kardioversijas (vismaz trīs nedēļas pirms terapijas) stratēģija. Primāro efektivitātes rezultātu (visa veida insulti, pārejoša išēmiska lēkme, ne-CNS sistēmisks embolisms, miokarda infarkts (MI) un kardiovaskulāra nāve) novēroja 5 pacientiem (0,5 %) rivaroksabāna grupā (n=978 pacienti) un 5 pacientiem (0,5 %) KVA grupā (n=492, RA 0,50; TI 95 % 0,15-1,73; modificēta ITT (*intention-to-treat*) populācija). Būtisku drošuma rezultātu (masīva asiņošana) novēroja 6 (0,6 %) un 4 (0,8 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabāna grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RA 0,76; TI 95 % 0,21-2,67; drošuma populācija). Šis izpētes pētījums parādīja līdzīgu efektivitāti un drošumu rivaroksabāna un KVA grupā kardioversijas gadījumā.

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums (PIONEER AF-PCI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas slimības gadījumā, lai salīdzinātu divu rivaroksabāna 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 PIL anamnēzē tika izslēgti no pētījuma.

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

Primārais drošuma 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 kritērijs (saliktais kardiovaskulāru notikumu: KV nāve, MI vai insults kritērijs) tika novērots 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) un 36 (5,2 %) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katra rivaroksabāna lietošanas shēma

uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu. Primārais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma vērtēšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliskiem notikumiem) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Rivaroksabāna klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabāna efektivitāti sākotnējas 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 rivaroksabāna divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā atzinuma.

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas lietoja 15 mg rivaroksabāna 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabāna 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 terapeitiskā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

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

Einstein DVT, *PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai neletālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, neletālas 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 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai neletālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā un 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai neletālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DVT pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabāns demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti 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 rivaroksabāna 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 tercilēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,932$). Augstākajā tercilē, salīdzinot ar centru, riska attiecība rivaroksabānam pret varfarīnu bija 0,69 (TI 95 %: 0,35-1,35).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas nemasīvas 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	Rivaroksabāns ^{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 nemasīva asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) enoksaparīns vismaz 5 dienas, vienlaikus un pēc tam VKA

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu RA 2,0); RA: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pārākums)

Einstein PE pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabāns demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p=0,0026$ (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749-1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ((95 % TI: 0,633-1,139), nominālā p vērtība $p=0,275$). INR lielums 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 tercilēs un recidivējošas VTE biežumu ($p=0,082$). Augstākajā tercilē, salīdzinot ar centru, RA rivaroksabānam salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,642 (TI 95 %: 0,277-1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas nemasīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabāna terapijas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparīna/VKA terapijas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija mazāks rivaroksabāna grupā (1,1 % (26/2412)) nekā enoksaparīna/VKA grupā (2,2 % (52/2405)) ar RA 0,493 (TI 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	Rivaroksabāns ^{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 nemasīva asiņošana	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) enoksaparīns vismaz 5 dienas, vienlaikus un pēc tam VKA

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

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

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

Pētījuma populācija	8281 pacients ar simptomātisku akūtu DVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{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 nemasīva asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā

b) enoksaparīns vismaz 5 dienas, vienlaikus un pēc tam VKA

* $p < 0,0001$ (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu RA 1,75); RA: 0,886 (0,661-1,186)

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

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

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

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja recidivējošas venozas tromboembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Masīvas asiņošanas notikumi	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klīniski būtiska nemasīva asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā

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

Einstein Choice pētījumā (skatīt 10. tabulu) 20 mg un 10 mg rivaroksabāna 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 rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

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

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja recidivējošas venozās tromboembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā N=1107	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā N=1127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

Masīvas asiņošanas notikumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski būtiska nemasīva 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 rivaroksabāna vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, 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 rivaroksabāna ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālos apstākļos. Rivaroksabāna grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu 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 rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabāna un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95 % TI 0,40-1,50), 0,91 (95 % TI 0,54-1,54) un 0,51 (95 % TI 0,24-1,07).

Šie rezultāti klīniskajā praksē ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šai indikācijai.

Pēcregistrācijas neintervences pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, kuriem anamnēzē nav bijis vēzis, rivaroksabāns tika lietots DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kas izraisīja hospitalizāciju, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā notika hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa un zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 – 0,74) uroģenitālai asiņošanai un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pediātriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediātriskiem pacientiem

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, daudzcentru pediātriskos 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 pieaugušiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, kas tika apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Dalībnieki 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 sinusu

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 85/165 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 nemasīva 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 recidivējoša VTE bija 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 pacientiem rivaroksabāna grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabānu, 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%) rivaroksabāna grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabāns N=335*	Salīdzinošā terapija N=165*
Recidivējoša VTE (primārais efektivitātes iznākums)	4 (1,2%, 95% TI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% TI 1,2% – 6,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1,5%, 95% TI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% TI 1,6% – 7,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomātisks bojājums + nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6,3%, 95% TI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% TI 7,3% – 17,4%)
Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 (38,2%, 95% TI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% TI 19,8% – 33,0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1,2%, 95% TI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% TI 2,0% – 8,4%)
Letāla vai neletāla plaušu embolija	1 (0,3%, 95% TI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% TI 0,0% – 3,1%)

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

12. tabula. Drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

	Rivaroksabāns N=329*	Salīdzinošā terapija N=162
Salikts: masīva asiņošana + KBNMA (primārais drošuma iznākums)	10 (3,0%, 95% TI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% TI 0,5% – 5,3%)
Masīva asiņošana	0 (0,0%, 95% TI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% TI 0,2% – 4,3%)
Jebkura ar terapiju saistīta asiņošana	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

Rivaroksabāna efektivitātes un drošuma profils bija ļoti līdzīgs VTE pediatriškai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatriškai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabānu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs - gan uz *lupus* antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabāna grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabāna (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0).

Trombembolijas notikumi radās 12 % pacientu, kuri randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiski insulti un 3 miokarda infarkta notikumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā,

nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem par pieaugušajiem.

Rivaroksabāns uzsūcas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2–4 stundas pēc kapsulas lietošanas. Rivaroksabāna 2,5 mg un 10 mg devas perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80 - 100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/sāta stāvoklī. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar uzturu neietekmē rivaroksabāna AUC vai C_{max} .

Lietojot tukšā dūšā 20 mg rivaroksabāna, samazinātas absorbcijas dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66 %. Lietojot 20 mg rivaroksabāna kopā ar uzturu, vidējais AUC palielinās par 39 % salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu absorbciju un augstu perorālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabāna kapsulas jālieto kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabāna farmakokinētika ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabāna devas sāta stāvoklī tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Lielāku rivaroksabāna devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu.

Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30 % līdz 40 %.

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

Zāļu biopieejamība (AUC un C_{max}) bija līdzīga, ja 20 mg Mibrex kapsulas saturu izbēra un lietoja ar ābolu biezeni vai ja atsaucis zāļu (Xarelto) 20 mg tableti sasmalcināja un lietoja ar ābolu biezeni. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabāna farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma, visticamāk, ir attiecināmi uz mazākām rivaroksabāna devām.

Pediātriskā populācija

Bērni saņēma rivaroksabāna cietu zāļu formu vai iekšķīgi lietojamu suspensiju barošanas vai ēšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabāna uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas cietas zāļu formas veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas uzsūkšanās ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot cietu zāļu formu un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabāna absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu uzsūkšanos saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar uzturu. Rivaroksabāna kapsulas jālieto barošanas laikā vai kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

Pieaugušo organismā apmēram 2/3 rivaroksabāna devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas sekrēcijas ceļā. Rivaroksabāns metabolizējas ar CYP3A4, CYP2J2 iesaisti un neatkarīgi no CYP. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabāns ir transportproteīnu P-gp (P-glikoproteīns) un BCRP (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

Neizmainīts rivaroksabāns ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, rivaroksabānu var klasificēt kā vielu ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabāna 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 rivaroksabāna metabolismu specifiski bērniem nav pieejami. Nav pieejami arī FK dati par rivaroksabāna intravenozu ievadīšanu bērniem. Aprēķinātais klīrenss (CL) saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas rivaroksabāna lietošanas ir atkarīgs no ķermeņa masas, un tā raksturošanai var izmantot alometrisko 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 ir robežās 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 starp vīriešiem un sievietēm. Izpētes analīze neatklāja būtiskas rivaroksabāna iedarbības atšķirības starp vīriešu un sieviešu dzimuma bērniem.

Gados vecāki pacienti

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

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

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

Etniskās atšķirības

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

vispārējo pediatriko populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabāna farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabāna AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas.

Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti kā *Child Pugh B*) rivaroksabāna vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaisītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabāna eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi.

Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabānu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabāns ir kontraindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu 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 rivaroksabāna iedarbības pastiprināšanās korelēja ar nieru funkcijas samazināšanos, kas noteikta ar kreatinīna klirensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klirens 50 – 80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klirens 30 - 49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klirens 15 – 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4; 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās ietekmes pieaugums bija vairāk izteikts. 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 veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3; 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klirensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabānu varētu izvadīt ar dialīzi.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru kreatinīna klirens ir < 15 ml/min. Rivaroksabāns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem kreatinīna klirens 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 rivaroksabānu 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 pediatrikiem pacientiem ar akūtu VTE, lietojot ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabāna devu, kas atbilst 20 mg rivaroksabāna lietošanai pieaugušiem 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 rivaroksabāna līdzsvara koncentrāciju ($\mu\text{g/l}$) plazmā atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma

Laika intervāli								
o.d.	N	12-<18 gadi	N	6-<12 gadi				
Pēc 2,5-4 h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Pēc 20-24 h	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		
Pēc 2,5-4 h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.a.		
Pēc 10-16 h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.a.-n.a.)		
t.i.d.	N	2-<6 gadi	N	No dzimšanas -<2 gadi	N	0,5-<2 gadi	N	No dzimšanas -<0,5 gadi
Pēc 0,5-3 h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
Pēc 7-8 h	5	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. = vienu reizi dienā, b.i.d. = divas reizes dienā, t.i.d. = 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 $\mu\text{g/l}$).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot E_{\max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamats PT bija aptuveni 13 s un slīpne aptuveni no 3 līdz 4 s/(100 $\mu\text{g/l}$). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē atbilda rezultātiem veseliem cilvēkiem.

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 priekškambaru fibrilāciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabāna farmakoloģiskās iedarbības veidu (piemēram, asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas 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.

Rivaroksabāna iedarbību pārbaudīja juvenilām žurkām līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas. Novērota no devas lieluma neatkarīga periinsulāras asiņošanas biežuma palielināšanās. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze 2910
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PVDH/alumīnija blisteri: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Alumīnija/alumīnija blisteri: zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cietās kapsulas iepakotas PVH/PVDH/alumīnija vai alumīnija/alumīnija blisteros.

Iepakojuma lielums: 14, 28, 30, 42, 84, 98 un 100 cietās kapsulas.

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.

Kapsulu satura lietošana

Rivaroksabāna kapsulas saturu var 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 rivaroksabāna uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa un zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabāna ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu

uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Pēc 15 mg cietās kapsulas satura lietošanas uzreiz jāseko enterālai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

23-0216

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22.12.2023

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024