

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 27,90 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL4“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

- ŪKS

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

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

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

- VAL ir (arba) PAL

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

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

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

- ŪKS, VAL ir (arba) PAL

Vartojimas kartu skiriant gydymą antitrombocitiniais vaistiniais preparatais

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

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

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

Praleista dozė

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

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas rivaroksabanu

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

Rivaroksabano keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Keičiant gydymą rivaroksabanu gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoagulantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad rivaroksabanas gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas rivaroksabanu keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus $\geq 2,0$. Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir rivaroksabaną, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės rivaroksabano dozės, prieš vartojant kitą rivaroksabano dozę. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas rivaroksabanu

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

Rivaroksabano keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais

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

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

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

Kūno svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

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

Tablečių traiškymas

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikiu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeliantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

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

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

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

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

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

VAL ir (arba) PAL sergantiems pacientams, kuriems yra didelė išeminių reiškinių rizika, du kartus per parą vartojamo rivaroksabano 2,5 mg veiksmingumas ir saugumas ištirti jį derinant su ASR.

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

Gydymas derinant Rivaroxaban Accord su kitomis antitrombocitinį poveikį turinčiomis medžiagomis, pvz., prazugreliu arba tikagreloru, neištirtas ir nerekomenduojamas.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

Hemoragijos rizika

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

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

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Taigi šiems pacientams reikia įvertinti rivaroksabano vartojimo kartu su dviem antitrombocitiniais vaistiniais preparatais riziką ir aterotrombozinių reiškinių profilaktikos naudą. Be to, pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių).

Esant bet kokiai nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min), kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, rivaroksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

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

Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

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

- ≥ 75 metų amžiaus, jeigu kartu vartojama ASR arba ASR su klopidoireliu ar tiklopidinu. Reikia reguliariai individualiai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį.
- mažesnio kūno svorio (< 60 kg), jeigu kartu vartojama ASR arba ASR su klopidoireliu ar tiklopidinu.
- VAL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus simptominis širdies nepakankamumas. Tyrimo duomenys rodo, kad tokiems pacientams gydymas rivaroksabanu gali būti mažiau naudingas (žr. 5.1 skyrių).

Vėžiu sergantys pacientai

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

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

Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

Pacientai, anksčiau patyrę insultą ir (arba) PSIP

Pacientai, sergantys ŪKS

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

Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL

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

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

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant rivaroksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė.

Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2–glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

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

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

Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų arba chirurginių intervencijų

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Rivaroxaban Accord 2,5 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 12 valandų iki intervencijos, remiantis klinikiniu gydytojo sprendimu. Jeigu pacientui bus atliekama planinė operacija ir antitrombocitinis poveikis nepageidaujamas, reikia nutraukti trombocitų agregacijos inhibitorių vartojimą, kaip nurodyta gydytojui skirtoje gamintojo informacijoje.

Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį.

Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Rivaroxaban Accord vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

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

Dermatologinės reakcijos

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

Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

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

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC padidėjimą ir 1,4 karto C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

Flukonazolas (400 mg vieną kartą per parą), vertinamas kaip saikingas CYP3A4 inhibitorius, lėmė rivaroksabano AUC padidėjimą vidutiniškai 1,4 karto ir vidutinės C_{max} padidėjimą 1,3 karto. Tikėtina,

kad daugumai pacientų sąveika su flukonazolu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

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

Antikoagulantai

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

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

NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

SSRI / SNRI

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

Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

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

CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminių poveikių sumažėjimas.

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

Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabano kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės arba farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo. Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4. Kliniškai reikšmingos sąveikos su maistu nustatyta nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai rodmenys

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl rivaroksabano negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rivaroksabanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpinimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69 608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose dalyvavo 488 vaikai, kurie vartojo rivaroksabano.

1 lentelė. Tirtų pacientų skaičius, bendra paros dozė ir ilgiausia gydymo trukmė III fazės suaugusiųjų ir pacientų vaikų tyrimuose

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6 097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3 997	10 mg	39 paros

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Giliųjų venų trombozės (GVT), plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6 790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika naujagimiams ir jaunesniems nei 18 metų vaikams pradėjus standartinį antikoaguliacinį gydymą	329	Kūno svorio koreguota dozė, kad būtų pasiekta panaši ekspozicija, kaip ir suaugusiems, gydomiems GVT 20 mg rivaroksabanu kartą per parą.	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7 750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	10 225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgštis, arba acetilsalicilo rūgštis ir klopidoogrelis arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18 244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3 256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (2 lentelė) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

2 lentelė. Kraujavimo* ir anemijos reiškinių dažniai, nustatyti rivaroksabaną vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės suaugusiųjų ir pacientų vaikų tyrimuose

Indikacija	Bet koks kraujavimas	Anemija
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos	6,8 % pacientų	5,9 % pacientų
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	12,6 % pacientų	2,1 % pacientų
VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika naujagimiams ir jaunesniems nei 18 metų vaikams pradėjus standartinį antikoaguliacinį gydymą	39,5 % pacientų	6 % pacientų
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	28 atvejai 100-ui paciento metų	2,5 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui paciento metų	1,4 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	6,7 atvejo 100-ui paciento metų	0,15 atvejo 100-ui paciento metų**
	8,38 atvejo 100-ui paciento metų [#]	0,74 atvejo 100-ui paciento metų*** [#]

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

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

*** Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas.

[#] Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu **suaugusiesiems ir pacientams vaikams** nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinami pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

Dažniai yra apibūdinami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);

labai retas ($< 1/10\,000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, apie kurias pranešta III fazės klinikiniuose tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje* bei dviejuose II fazės ir dviejuose III fazės tyrimuose su pacientais vaikais

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) ^A , trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
Nervų sistemos sutrikimai				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
Akių sutrikimai				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
Širdies sutrikimai				
	Tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipotenzija, hematoma				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	
Virškinimo trakto sutrikimai				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas ^A , viduriavimas, vėmimas ^A	Burnos džiūvimas			

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^A , padidėjęs GGT aktyvumas ^A	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Galūnių skausmas ^A	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją ^B), sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį šlapalo kiekį kraujyje)				Inkstų nepakankamumas ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio užtenka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Karščiavimas ^A , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema ^A		
Tyrimai				
	Padidėjęs LDH aktyvumas ^A , padidėjęs lipazės aktyvumas ^A , padidėjęs amilazės aktyvumas ^A			

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos ^A		Kraujagyslių pseudoaneurizma ^C		

A: stebėta taikant VTE profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant rivaroksabaną. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1,960 mg atvejus. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. sk. Gydymas esant kraujavimui). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja.

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

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

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems pacientams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apsvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinės farmakologijos tyrime, kuriame suaugusiems sveikiems tiriamiesiems (n = 22) stebėtas rivaroksabano farmakodinaminio poveikio panaikinimas, buvo įvertintas dviejų skirtingų PKK, t. y. 3-jų faktorių PKK (II, IX ir X faktorių) ir 4-jų faktorių PKK (II, VII, IX ir X faktorių), vienkartinės dozės (50 TV/kg) poveikis. 3-jų faktorių PKK sumažino Neoplastin protrombino laiko (PL) vidurkį apytikriai viena sekunde per 30 minučių, lyginant su 3,5 s sumažėjimu, stebėtu vartojant 4-faktorių

PKK. Vis dėlto 3-jų faktorių PKK pasižymėjo didesniu ir greitesniu poveikiu bendram atvirkštiniam endogeninio trombino susidarymui negu 4-ių faktorių PKK (žr. 4.9 skyrių). Dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL) ir *HepTest* pailgėja taip pat priklausomai nuo dozės, tačiau jie nerekomenduojami vertinant rivaroksabano farmakodinamiką. Įprastinėmis klinikinėmis sąlygomis gydant rivaroksabanu nereikia stebėti koaguliacijos parametrų. Tačiau, esant klinikinėms indikacijoms, rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ŪKS

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą miokardo infarkto (MI) ar insulto ir mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai tiriamiesiems, kurie neseniai patyrė ŪKS (miokardo infarktą su ST segmento pakilimu [STEMI], miokardo infarktą be ST segmento pakilimo [NSTEMI] arba nestabilią krūtinės anginą [NKA]). Pagrindinio dvigubai koduoto ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu 15 526 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, priskiriant juos vienai iš trijų gydymo grupių: kur rivaroksabanas geriamas po 2,5 mg 2 kartus per parą, po 5 mg 2 kartus per parą arba placebo 2 kartus per parą, kartu vartojant ASR arba ASR su tienopiridinu (klopidogreliu ar tiklopidinu). ŪKS patyrę pacientai, jaunesni kaip 55 metų, arba sirgo cukriniu diabetu, arba buvo patyrę MI. Vidutinė gydymo trukmė buvo 13 mėnesių, bendra gydymo trukmė – beveik 3 metai. 93,2 % pacientų kartu vartojo ASR ir tienopiridiną, o 6,8 % pacientų – tik ASR. Tarp pacientų, kuriems buvo skirtas dvigubas antitrombozinis gydymas, 98,8 % vartojo klopidogrelį, 0,9 % – tiklopidiną ir 0,3 % – prazugrelį. Pirmąją rivaroksabano dozę pacientai pavartojo praėjus mažiausiai 24 valandoms ir daugiausiai 7 paroms (vidutiniškai 4,7 paroms) po hospitalizavimo, tačiau, stabilizavus ŪKS reiškinius (įskaitant revaskuliarizacijos procedūras) ir kai įprastai nutraukiamas parenterinis antikoaguliacinis gydymas, rivaroksabanas buvo skiriamas kuo anksčiau.

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

Palyginti su placebo, rivaroksabanas reikšmingai sumažino pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtys nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI arba insultai. Naudingą poveikį lėmė mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir MI skaičiaus sumažėjimas, šis poveikis pasireiškė anksti ir tęsėsi visą gydymo laikotarpį, esant pastoviam gydymo efektui (žr. 4 lentelę ir 1 paveikslą). Be to, reikšmingai sumažėjo pirmoji antrinė vertinamoji baigtis (mirtys dėl bet kokios priežasties, MI ar insultas). Papildoma retrospektyvinė analizė parodė, kad, palyginti su placebo, nominaliai reikšmingai sumažėjo stento trombozių dažnio rodiklis (žr. 4 lentelę). Pagrindinių saugumo baigčių (didžiojo kraujavimo reiškinių, nesusių su vainikinės arterijos šuntavimo operacija, taikant trombolizę po miokardo infarkto [ne CABG (angl. *non-coronary artery bypass graft*) TIMI (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)] dažnio rodiklis rivaroksabanu gydomiems pacientams buvo didesnis nei gavusiems placebo (žr. 6 lentelę). Vis tik mirtinų kraujavimo reiškinių, hipotenzijos, kurią reikėjo gydyti intraveniniais inotropiniais preparatais, ir chirurginės intervencijos, kuri taikyta dėl besitęsiančio kraujavimo, dažnio rodikliai rivaroksabano ir placebo vartojusiems tiriamiesiems buvo panašūs. 5 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, gydant pacientus, kuriems atliekama perkutaniinė koronarinė intervencija (PKI). Šiame PKI pacientų pogrupyje saugumo rezultatai buvo panašūs į bendrus saugumo rezultatus.

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

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

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

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

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

* statistiškai viršijantis

** nominaliai reikšmingas

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

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

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

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

** nominaliai reikšmingas

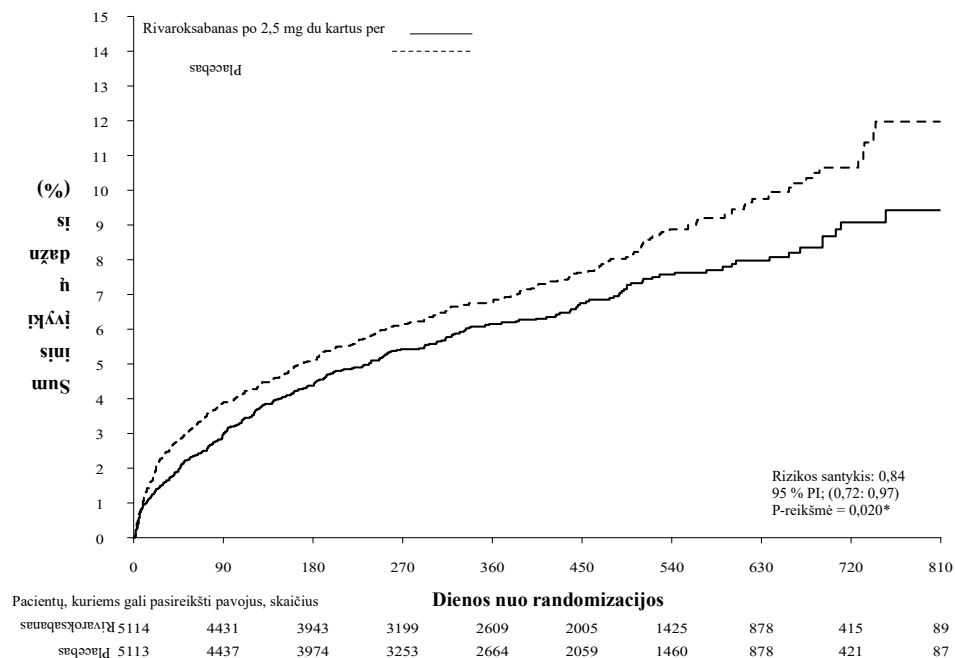
6 lentelė. Saugumo rezultatai, gauti III fazės ATLAS ŪKS 2 TIMI 51 tyrimo metu

Tyrimo populiacija	Neseniai ūminį koronarinį sindromą patyrę pacientai ^{a)}	
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, N = 5115 n (%) RS (95 % PI) p-reikšmė ^{b)}	Placebas N = 5125 n (%)
Ne CABG TIMI didžiojo kraujavimo reiškinys	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001	19 (0,4 %)
Mirtį sukėlęs kraujavimas	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Simptominė intrakranijinė hemoragija	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotenzija, kurią reikėjo gydyti intraveniniais inotropiniais preparatais	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Chirurginė intervencija dėl besitęsiančio kraujavimo	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
4 ar daugiau kraujo pakuočių perpylimas per 48 valandas	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) saugumo populiacija, taikytas gydymas b) palyginti su placebo; Log-Rank p vertė

* statistiškai reikšmingas

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



VAL ir (arba) PAL

III fazės tyrimas COMPASS (27 395 pacientai, 78,0 % vyrų, 22,0 % moterų) parodė rivaroksabano veiksmingumą ir saugumą, vaistinių preparatų vartojant VAL arba simptomine PAL sergančių pacientų, kuriems buvo didelė išeminių reiškinių rizika, sudėtinei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI arba insulto profilaktikai. Pacientai buvo stebimi vidutiniškai 23 mėnesius ir ne ilgiau kaip 3,9 metų.

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

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

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

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

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

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

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

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

7 lentelė. III fazės tyrime COMPASS gauti veiksmingumo rezultatai

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

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

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

* Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis.

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

8 lentelė. III fazės tyrimo COMPASS saugumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL ^{a)}		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 9 152 n (NA rizikos %)	ASR 100 mg VKP N = 9 126 n (NA rizikos %)	Rizikos santykis (95 % PI) p vertė ^{b)}
Didysis kraujavimas pagal modifikuotą ISTH skalę	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Mirtinas kraujavimo reiškinys	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptominis kritinio organo kraujavimas (nemirtinas)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Operuotos vietos kraujavimas, dėl kurio prireikė pakartotinės operacijos (nemirtinas, ne kritinio organo)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos (nemirtinas, ne kritinio organo, kai neprireikė pakartotinės operacijos)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Su nakvyne ligoninėje	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL ^{a)}		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 9 152 n (NA rizikos %)	ASR 100 mg VKP N = 9 126 n (NA rizikos %)	Rizikos santykis (95 % PI) p vertė ^{b)}
- Be nakvynės ligoninėje	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Didysis kraujavimas į virškinimo trakta	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Didysis kraujavimas į kaukolės vidų	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) ketinta gydyti tiriamoji grupė, pirminė analizė

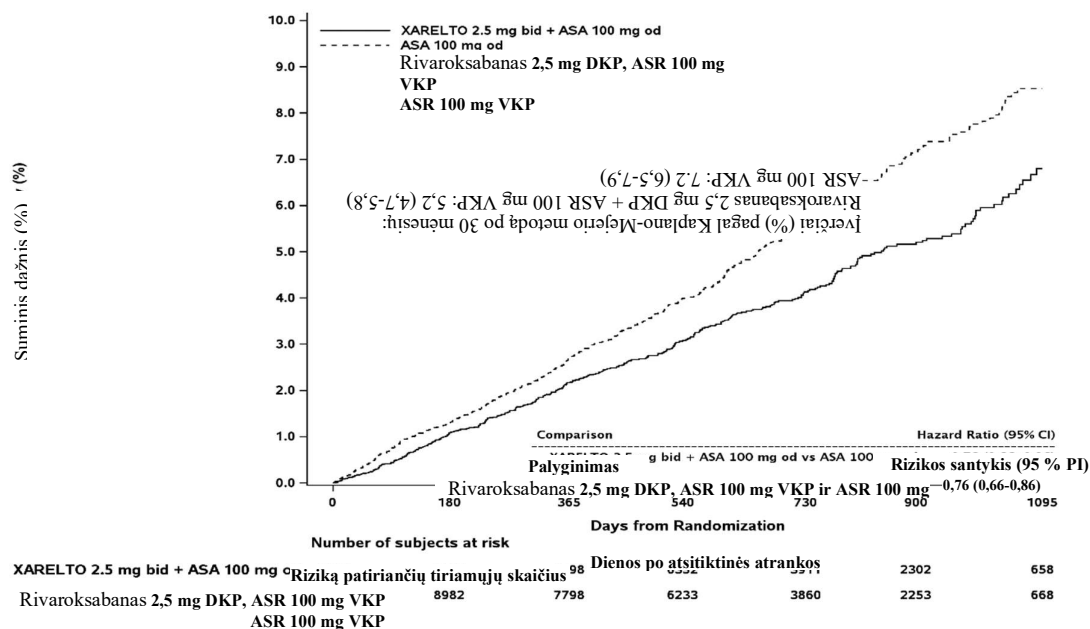
b) palyginti su ASR 100 mg; *Log-Rank* p vertė

DKP: du kartus per parą; PI: pasikliautinis intervalas; NA rizika: naujų atvejų rizika (angl.

Cumulative incidence risk, įverčiai pagal Kaplano-Mejerio metodą) po 30 mėnesių; ISTH:

Tarptautinė trombozės ir hemostazės bendrija (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*); VKP: vieną kartą per parą

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



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

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

Pagrindinio III fazės dvigubai koduoto tyrimo **VOYAGER PAD** metu 6564 pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai sėkmingai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra (chirurginė arba endovaskulinė, įskaitant hibridines procedūras), buvo atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 priskirti vienai iš dviejų antitrombozinio gydymo grupių: jiems buvo skiriama po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą kartu su Amg vieną kartą per parą arba tik ASR 100 mg vieną kartą per parą. Pacientams buvo leidžiama papildomai standartinėmis dozėmis vieną kartą per parą vartoti klopidoirelio iki 6 mėnesių. Tyrimo tikslas buvo parodyti rivaroksabano, vartojamo kartu su ASR, veiksmingumą ir saugumą miokardo infarkto, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės galūnės išemijos arba didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų profilaktikai, gydant pacientus, kuriems dėl simptominės PAL neseniai sėkmingai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių amžius ≥ 50 metų ir kuriems

patvirtinta vidutinio sunkumo arba sunki simptominė apatinės galūnės aterosklerozinė PAL, pagrįsta visais šiais požymiais: klinikiniais (t. y. ribota funkcija), anatomiciais (t. y. distaliau nuo išorinės klubinės arterijos vaizdo tyrimais patvirtinta PAL) ir hemodinaminiais (kulkšnies-žasto indeksas [KŽI] $\leq 0,80$ arba nykščio-žasto indeksas [NŽI] $\leq 0,60$ pacientams, kuriems anksčiau nebuvo atlikta galūnės revaskuliarizacija, arba KŽI $\leq 0,85$ arba NŽI $\leq 0,65$ pacientams, kuriems anksčiau atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacija). Pacientai, kuriems reikėjo > 6 mėnesių trukmės gydymo dviem antitrombocitiniais vaistinėmis preparatais arba bet kokio papildomo gydymo antitrombocitiniais vaistinėmis preparatais, išskyrus ASR ir klopidoogrelį, arba gydymo geriamaisiais antikoaguliantais, pacientai, anksčiau patyrę intrakranijinį kraujavimą, insultą arba PSIP, ir pacientai, kurių aGFG < 15 ml/min, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė buvo 24 mėnesiai, o ilgiausia stebėjimo trukmė buvo 4,1 metų. Į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus vidurkis buvo 67 metai, o > 75 metų amžiaus asmenys sudarė 17 % pacientų populiacijos. Laiko nuo atskaitinės revaskuliarizacijos procedūros iki tiriamojo gydymo pradžios mediana visoje populiacijoje buvo 5 dienos (6 dienos po chirurginės revaskuliarizacijos ir 4 dienos po endovaskulinės revaskuliarizacijos, įskaitant hibridines procedūras). Iš viso 53,0 % pacientų buvo taikytas trumpalaikis bazinis gydymas klopidoogreliu, kurio trukmės mediana buvo 31 diena. Remiantis tyrimo protokolu, tiriamąjį gydymą buvo galima pradėti kuo greičiau, bet ne vėliau kaip po 10 dienų nuo sėkminga įvardijamos revaskuliarizacijos procedūros ir tik tada, kai pasiekama hemostazė.

Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, derinamas su ASR 100 mg vieną kartą per parą, buvo pranašesnis už vien tik ASR, mažinant pagrindinių baigčių suminį rodiklį, kurį sudarė miokardo infarkto, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės galūnės išemijos ir didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų reiškiniai (žr. 9 lentelę). Pacientams, gydytiems rivaroksabanu ir ASR, padidėjo pagrindinis saugumo baigčių rodiklis, apibūdinantis didžiojo kraujavimo reiškinį pagal TIMI, o mirtino ar intrakranijinio kraujavimo reiškinį jiems nepadaugėjo (žr. 10 lentelę). Antrinės veiksmingumo baigtys buvo tiriamos iš anksto numatyta, hierarchine tvarka (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. III fazės tyrimo VOYAGER PAD veiksmingumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra ^{a)}		
Vaistinių preparatų dozavimas	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 3286 n (NA rizikos %) ^{c)}	ASR 100 mg VKP N = 3278 n (NA rizikos %) ^{c)}	Rizikos santykis (95 % PI) ^{d)}
Pagrindinė veiksmingumo baigtis^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Išeminis insultas	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Mirtis nuo ŠKL	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Ūminė galūnės išemija ^{†)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Didelė amputacija dėl kraujagyslių sutrikimų	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Antrinė veiksmingumo baigtis			
Neplanuota atskaitinė galūnės revaskuliarizacija dėl pasikartojančios galūnės išemijos	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Hospitalizacija dėl trombinio pobūdžio vainikinių ar periferinių kraujagyslių sutrikimų (bet kurios apatinės galūnės)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}

Mirtis dėl bet kokios priežasties	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE reiškiniai	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Ketintų gydyti tiriamųjų analizės grupė, pirminės analizės; koreguota NKBVK

^{b)} MI, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų (mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir mirties dėl nežinomų priežasčių), ŪGI ir didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų suminis rodiklis

^{c)} Analizuojant tiriamojo duomenis, skaičiuojamas tik pirmą kartą pasireiškęs baigties kriterijų atitinkantis reiškinys

^{d)} SR (95 % PI) yra pagrįsta Cox proporcingos rizikos modeliu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą, gydymą traktuojant kaip vienintelį kovariantą

^{e)} Vienpusė p vertė yra pagrįsta *Log-Rank* testu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą gydymo metu traktuojant kaip faktorių

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

* Veiksmingumo baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis

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

10 lentelė. III fazės tyrimo VOYAGER PAD saugumo rezultatai

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra ^{a)}		
Vaistinių preparatų dozavimas	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 3256 n (NA rizikos %) ^{b)}	ASR 100 mg VKP N = 3248 n (NA rizikos %) ^{b)}	Rizikos santykis (95 % PI) ^{c)} p vertė ^{d)}
TIMI didysis kraujavimas (CABG / ne CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Mirtinas kraujavimas	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranijinis kraujavimas	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Atviras kraujavimas, susijęs su staigiai sumažėjusiu Hb ≥ 5 g/dl / Hkt ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH didysis kraujavimas	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Mirtinas kraujavimas	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Ne mirtinas kritinių organų kraujavimas	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Pagal ISTH kliniškai reikšmingas ne didysis kraujavimas	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Saugumo analizės grupė (visi tiriamieji, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir suvartojo bent vieną tiriamųjų vaistinių preparatų dozę), NKBVK: Nepriklausomas klinikinių baigčių vertinimo komitetas

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

^{c)} SR (95 % PI) yra pagrįsta Cox proporcingos rizikos modeliu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio vartojimą, gydymą traktuojant kaip vienintelį kovariantą

^{d)} Dvipusė p vertė yra pagrįsta *Log-Rank* testu, stratifikuotu pagal procedūros tipą ir klopido grelio

vartojimą, gydymo metu traktuojant kaip faktorių

VAL su širdies nepakankamumu

COMMANDER HF klinikiniam tyrim dalyvavo 5 022 pacientai, sergantys širdies nepakankamumu ir pažengusia vainikinių arterijų liga (VAL), kurie buvo hospitalizuoti dėl dekompenzuoto širdies nepakankamumo (ŠN). Šie pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių: vartoti po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą (N = 2 507) arba atitinkamą placebo (N = 2 515). Bendra vidutinė gydymo trukmė tyrimo metu buvo 504 dienos. Pacientai mažiausiai tris mėnesius turėjo sirgti simptominiu ŠN, ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) vienerių metų bėgyje iki įtraukimo į tyrimą turėjo būti $\leq 40\%$. Tyrimo pradžioje vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija buvo 34 % (kvartilių intervalas (angl. *interquartile range*, *IQR*): 28 %–38 %), o 53 % tiriamųjų priklausė III arba IV klasei pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association* (NYHA)) klasifikaciją.

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

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

Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra rivaroksabano, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tromboembolijos reiškinių profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) susidaro praėjus 2–4 val. po tabletės pavartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas yra didelis (80-100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgius. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar $C_{\max}$ nepakinta. Rivaroksabano tabletes po 2,5 mg ir 10 mg galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

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

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

20 mg rivaroksabano tabletės, kuri suvartojama per burną, ją sutraiščius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir $C_{\max}$), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašūs. Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija ir eliminacija

Maždaug 2/3 paskirtos rivaroksabano dozės metaboliškai suardoma ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 skirtos dozės šalinama nepakitusia veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu. Rivaroksabanas yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4, CYP2J2 ir nuo CYP nepriklausomais mechanizmais. Morfolinono dalies oksidacinis irimas ir amido jungčių hidrolizė yra pagrindinės biotransformacijos sritys. Remiantis *in vitro* tyrimais, rivaroksabanas yra P-gp (P-glikoproteino) ir Bcrp (krūties vėžio atsparumo baltymas) pernašų baltymų substratas.

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabanas gali būti priskiriamas prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozę suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Išgėrus eliminacija yra ribojama dėl absorbcijos greičio. Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims yra nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Klinikiniu požiūriu reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nustatyta nebuvo.

Senyvi pacientai

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

Skirtingas svoris

Svorio kraštutiniai (< 50 kg arba > 120 kg) turėjo tik mažai įtakos rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

Etniniai skirtumai

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

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

Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu požimių reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

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

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

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

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

Pacientų farmakokinetikos duomenys

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

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

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

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams sergantiems ŪKS ir VAL arba PAL iki 18 metų amžiaus neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl didelio farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo stebėtos didesnės IgG ir IgA koncentracijos plazmoje, esant klinikiu požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinių toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu, skiriant vaisingoms patelėms toksiškas dozes, buvo stebimas sumažėjęs palikuonių gyvybingumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Natrio laurilsulfatas (E487)

Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)

Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos rivaroksabano tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 28, 56, 98, 100, 168 arba 196 plėvele dengtas tabletes arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 10 × 1 arba 100 × 1 tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu ištinio sriegio užsukamuoju polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 500 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tablečių smulkinimas

Ištačius skrandžio maitinimo vamzdelį, galima susmulkinti Rivaroksabano tabletę ir sumaišyti su 50 ml vandens, o po to suvartoti per nazogastrinį ar skrandžio maitinimo vamzdelį. Po to vamzdelį reikia nuplauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo vaisto veikliosios medžiagos išsiskyrimo vietos, venkite įvesti rivaroksabaną į virškinimo traktą, esantį distaliu nuo skrandžio, nes tai gali sumažinti absorbciją ir atitinkamai vaisto ekspoziciją. Suvartojus susmulkintą rivaroksabano 15 mg arba 20 mg tabletę, būtina nedelsiant pasimaitinti enteriniu būdu.

7 REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/001-011

9 REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 27,90 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai rausvos arba rausvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL1“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos.

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

VTE profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos

Rekomenduojama rivaroksabano dozė yra 10 mg, vartojant per burną vieną kartą per parą. Pradinė dozė turi būti suvartojama praėjus 6–10 valandų po operacijos, jei yra pasiekta hemostazė.

Gydymo trukmė priklauso nuo individualios paciento rizikos venų tromboembolijai, kuri nustatoma pagal ortopedinės operacijos tipą.

- Pacientams, kuriems atliekama didžioji klubo sąnario operacija, rekomenduojama 5 savaitių gydymo trukmė.
- Pacientams, kuriems atliekama didžioji kelio sąnario operacija, rekomenduojama 2 savaitių gydymo trukmė.

Jei užmirštama pavartoti vaistinio preparato dozė, pacientas Rivaroxaban Accord turi vartoti nedelsiant ir paskui kitą dieną tęsti vartojimą vieną kartą per parą kaip anksčiau.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Pradedant gydyti ūminę GVT arba PE, pirmąsias tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą; po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, sergantiems GVT arba PE, kurią išprovokavo didieji laikini rizikos veiksniai (t. y. neseniai atlikta chirurginė operacija arba trauma), reikia apsvarstyti trumpalaikį gydymą (bent 3 mėnesius). Pacientams, sergantiems išprovokuota GVT arba PE, nesusijusia su didžiaisiais laikiniais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnį gydymo trukmę.

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Rivaroxaban Accord 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti rivaroksabano 20 mg vartojimą kartą per parą.

Gydymo trukmę ir dozavimą reikia parinkti individualiai ir tik po to, kai kruopščiai įvertinamas gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykis (žr. 4.4 skyrių).

	Laikotarpis	Dozavimo režimas	Bendra paros dozė
Pasikartojančios GVT bei PE gydymas ir profilaktika	1-21 diena	po 15 mg du kartus per parą	30 mg
	Nuo 22 dienos	20 mg vieną kartą per parą	20 mg
Pasikartojančios GVT bei PE profilaktika	Užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą	10 mg vieną kartą per parą arba 20 mg vieną kartą per parą	10 mg arba 20 mg

Dozės keitimui iš 15 mg į 20 mg palengvinti po 21 vartojimo paros yra tiekiami Rivaroxaban Accord pakuotė gydymui pradėti pirmoms keturioms GVT arba PE gydymo savaitėms.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vartojama po 15 mg du kartus per parą (1-21 parą), jis turi nedelsdamas tai padaryti, užtikrindamas, kad per parą suvartotos 30 mg rivaroksabano dozės. Tokiu atveju gali prireikti suvartoti dvi 15 mg tabletes iš karto. Kitą parą pacientas turi toliau vartoti po 15 mg du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vaistinio preparato vartojama vieną kartą per parą, jis turi nedelsdamas tai padaryti, o kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas rivaroksabanu

Pacientams, kurie gydomi nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Rivaroxaban Accord pradėti, kai TNS yra $\leq 2,5$.

Gydymą VKA keičiant gydymu rivaroksabanu, pradėjus vartoti rivaroksabaną, tarptautinio normalizuoto santykio (TNS, angl. *international normalised ratio [INR]*) rodiklis bus klaidingai padidėjęs. TNS netinka vertinti rivaroksabano antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabano keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Keičiant gydymą rivaroksabano gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad rivaroksabanas gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas rivaroksabanu keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus $\geq 2,0$. Pirmąsias dvi gydymo keitimo paros reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir rivaroksabaną, ir

VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės rivaroksabano dozės, prieš vartojant kitą rivaroksabano dozę. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas rivaroksabanu

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

Rivaroksabano keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais

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

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

- VTE profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos ir kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).
- GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).
Pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30-49 ml/min) arba sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas: pirmąsias tris savaites reikia skirti po 15 mg du kartus per parą. Po to, kai rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, jei paciento kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvarstyti dozės sumažinimą nuo 20 mg iki 15 mg kartą per parą. Rekomendacijos vartoti 15 mg dozę yra paremtos farmakokinetiniu modeliavimu, bet kliniškai toks dozavimas nėra ištirtas (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kai rekomenduojama dozė yra 10 mg vieną kartą per parą, rekomenduojamos dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Kūno svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

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

Tablečių smulkinimas

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikinio požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeliantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

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

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

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

Hemoragijos rizika

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

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, dantenu, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant adekvatų klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie vartoja rivaroksabaną VTE profilaktikai po planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos, tai gali būti atliekama skiriant reguliarias medicinines paciento apžiūras, atidžiai stebint chirurginės žaizdos drenažą ir periodiškai nustatant hemoglobina. Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min, kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

Vėžiu sergantys pacientai

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

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

Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Šlaunikaulio lūžio operacija

Intervencinių klinikinių tyrimų įvertinti rivaroksabano veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems atliekama šlaunikaulio operacija dėl lūžio, neatlikta.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Rivaroxaban Accord, kaip alternatyvų vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis nėra ištirti.

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinos epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas (žr. 5.2 skyrių). Nuo paskutinės rivaroksabano dozės pavartojimo iki kateterio išėmimo turi praeiti mažiausiai 18 valandų. Išėmus kateterį turi praeiti mažiausiai 6 valandos iki kitos rivaroksabano dozės vartojimo. Jei įvyksta trauminė punkcija, rivaroksabano skyrimas turi būti atidedamas 24 valandoms.

Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų bei chirurginių intervencijų, kitokių nei planinė klubo ar kelio sąnario keitimo operacija

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Rivaroxaban Accord 10 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos, remiantis klinikiniu gydytojo sprendimu.

Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį.

Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Rivaroxaban Accord vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti hemoragijos riziką (žr. 5.2 skyrių).

Dermatologinės reakcijos

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

Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

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

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC padidėjimą ir 1,4 karto C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Antikoagulantai

Kartu vartojant enoksapariną (40 mg vienkartinė dozė) ir rivaroksabano (10 mg vienkartinė dozė), buvo stebimas suminis poveikis anti-Xa faktoriaus aktyvumui be jokio papildomo poveikio krešėjimo tyrimams (protrombino laikui [PL, angl. *prothrombin time (PT)*], daliniam aktyvintam tromboplastino laikui [DATL]). Enoksaparinas neveikė rivaroksabano farmakokinetikos. Jei pacientas kartu gydomas bet kokiais kitais antikoagulantais, dėl padidėjusios kraujavimo rizikos reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

SSRI / SNRI

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

Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

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

CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminių poveikių sumažėjimas.

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

Kitas kartu skiriamas gydymas

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

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

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

Laboratoriniai rodmenys

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindymui neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl rivaroksabano negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rivaroksabanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69 608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose dalyvavo 488 vaikai, kurie vartojo rivaroksabano.

1 lentelė. Tirtų pacientų skaičius, bendra paros dozė ir ilgiausia gydymo trukmė III fazės suaugusiųjų ir pacientų vaikų tyrimuose

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6 097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3 997	10 mg	39 paros
Giliųjų venų trombozės (GVT), plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6 790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika naujagimiams ir jaunesniems nei 18 metų vaikams pradėjus standartinį antikoaguliacinį gydymą	329	Kūno svorio koreguota dozė, kad būtų pasiekta panaši ekspozicija, kaip ir suaugusiems, gydomiems GVT 20 mg rivaroksabanu kartą per parą.	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7 750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10 225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidoirelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18 244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3 256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (2 lentelė) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

2 lentelė. Kraujavimo* ir anemijos reiškinių dažniai, nustatyti rivaroksabaną vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės suaugusiųjų ir pacientų vaikų tyrimuose

Indikacija	Bet koks kraujavimas	Anemija
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos	6,8 % pacientų	5,9 % pacientų
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	12,6 % pacientų	2,1 % pacientų
VTE gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika naujagimiams ir jaunesniems nei 18 metų vaikams pradėjus standartinį antikoaguliacinį gydymą	39,5 % pacientų	46 % pacientų
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	28 atvejai 100-ui paciento metų	2,5 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui paciento metų	1,4 atvejo 100-ui paciento metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	6,7 atvejo 100-ui paciento metų	0,15 atvejo 100-ui paciento metų**
	8,38 atvejo 100-ui paciento metų [#]	0,74 atvejo 100-ui paciento metų*** [#]

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

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

*** Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas.

[#] Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu **suaugusiesiems ir pacientams vaikams** nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinti pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

Dažniai yra apibūdinami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);

labai retas ($< 1/10\,000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos suaugusiems, apie kurias pranešta III fazės klinikiniuose tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje* bei dviejuose II fazės ir dviejuose III fazės tyrimuose su pacientais vaikais

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) ^A , trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
Nervų sistemos sutrikimai				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
Akių sutrikimai				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
Širdies sutrikimai				
	Tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipotenzija, hematoma				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	
Virškinimo trakto sutrikimai				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas ^A , viduriavimas, vėmimas ^A	Burnos džiūvimas			

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^A , padidėjęs GGT aktyvumas ^A	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po odą	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Galūnių skausmas ^A	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją ^B), sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį šlapalo kiekį kraujyje)				Inkstų nepakankamumas ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio užtenka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Karščiavimas ^A , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema ^A		

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Tyrimai				
	Padidėjęs LDH aktyvumas ^A , padidėjęs lipazės aktyvumas ^A , padidėjęs amilazės aktyvumas ^A			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos ^A		Kraujagyslių pseudoaneurizma ^C		

A: stebėta taikant VTE profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant rivaroksabaną. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1,960 mg atvejus. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. sk. Gydymas esant kraujavimui). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja.

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

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

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominį gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems pacientams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apsvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (angl. *prothrombin time* [PL]) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos

koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoagulantams. Pacientams, kuriems atliekama didžioji ortopedinė operacija, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 2–4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu) svyravo nuo 13 iki 25 sekundžių (prieš operaciją bazinė vertė – nuo 12 iki 15 s).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

VTE profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekamos planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta parodyti rivaroksabano veiksmingumą VTE, t. y. proksimalinės ir distalinės giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE), profilaktikai pacientams, kuriems atliekamos didžiosios ortopedinės apatinių galūnių operacijos. Daugiau kaip 9 500 (7 050 bendro klubo sąnario pakeitimo operacijų ir 2 531 bendro kelio sąnario pakeitimo operacija) pacientų dalyvavo kontroliuojamuose, atsitiktinės atrankos, dvigubai akluose, III fazės klinikiniuose tyrimuose RECORD programoje.

Rivaroksabanas, skiriamas po 10 mg vieną kartą per parą (vieną k/p.) ir pradėtas vartoti ne anksčiau kaip po 6 valandų po operacijos, buvo lyginamas su enoksaparinu, vartojamu po 40 mg vieną kartą per parą, pradedant jį skirti 12 valandų prieš operaciją.

Visuose trijuose III fazės tyrimuose (žr. 4 lentelę) rivaroksabanas labai sumažino bendrą VTE (bet kokia venografijos metu nustatyta arba simptominė GVT, ne mirtina PE ir mirtis) ir didžiųjų VTE (proksimalinė GVT, ne mirtina PE ir su VTE susijusi mirtis), iš anksto numatytų pirminių ir didžiųjų antrinių veiksmingumo baigčių, atvejų skaičių. Taip pat visuose trijuose tyrimuose simptominių VTE (simptominė GVT, ne mirtina PE, su VTE susijusi mirtis) dažnis buvo mažesnis rivaroksabanu gydytiems pacientams, lyginant su pacientais, gydytais enoksaparinu.

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis, didelio kraujavimo dažnis, buvo panašus tarp pacientų, gydytų rivaroksabanu 10 mg ir enoksaparinu 40 mg.

4 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės klinikiniuose tyrimuose

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Tyrimo populiacija	4 541 pacientas, kuriam atlikta viso klubo sąnario pakeitimo operacija			2 509 pacientai, kuriam atlikta viso klubo sąnario pakeitimo operacija			2 531 pacientas, kuriam atlikta viso kelio sąnario pakeitimo operacija		
Gydymo dozė ir trukmė po operacijos	Rivaroksabanas 10 mg vieną k/p 35 ± 4 dienos	Enoksaparinas 40 mg vieną k/p 35 ± 4 dienos	p	Rivaroksabanas 10 mg vieną k/p 35 ± 4 dienos	Enoksaparinas 40 mg vieną k/p 12 ± 2 dienos	p	Rivaroksabanas 10 mg vieną k/p 12 ± 2 dienos	Enoksaparinas 40 mg vieną k/p 12 ± 2 dienos	p
VTE, iš viso	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Didžiosios VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Simptominės VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Didieji kraujavimai	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

III fazės tyrimų jungtinių duomenų analizė patvirtino atskirų tyrimų duomenis, rodančius visų VTE, didžiųjų VTE ir simptominių VTE sumažėjimą vartojant rivaroksabano 10 mg vieną kartą per parą, lyginant su enoksaparinu 40 mg vieną kartą per parą.

Po III fazės RECORD programos buvo atliktas poregistracinis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XAMOS), kuriame dalyvavo 17 413 pacientų, kuriems buvo atliekama klubo ar kelio didžioji ortopedinė operacija, siekiant rivaroksabaną palyginti su kitais farmakologiniais vaistinėmis preparatais, vartojamais trombozės profilaktikai (standartinė priežiūra) pagal realaus gyvenimo aplinkybes. Simptominė VTE pasireiškė 57 (0,6 %) pacientams rivaroksabano grupėje (n = 8 778) ir 88 (1,0 %) pacientams standartinės priežiūros grupėje (n = 8 635; rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR) 0,63; 95 % PI 0,43-0,91); (saugumo populiacija). Didysis kraujavimas pasireiškė 35 (0,4 %) ir 29 (0,3 %) pacientams rivaroksabano ir standartinės priežiūros grupėse (HR 1,10; 95 % PI 0,67-1,80). Taigi tyrimo rezultatai atitiko pagrindinių atsitiktinės atrankos tyrimų rezultatus.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą, skiriant pradinį ir tęstinį ūminės GVT bei PE gydymą ir pasikartojimo profilaktiką.

Keturiuose atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (*Einstein GVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extention* ir *Einstein Choice*) buvo tirta daugiau nei 12 800 pacientų ir atlikta iš anksto numatyta jungtinė *Einstein GVT* ir *Einstein PE* analizė. Bendra gydymo trukmė visuose tyrimuose buvo iki 21 mėnesio.

Einstein GVT tyrime vertintas GVT gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika ir tirti 3 449 pacientai, sergantys ūmine GVT (pacientai, kuriems buvo simptominė PE, buvo pašalinti iš tyrimo). Gydymas truko 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo. Pradinio ūminės GVT 3 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu du kartus per parą buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano. Po to buvo skiriama 20 mg rivaroksabano kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4 832 ūmine PE sergantiems pacientams buvo taikomas PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Gydymo trukmė buvo 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo. Ūminės PE gydymui pirmąsias tris savaites buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, vėliau – 20 mg rivaroksabano kartą per parą.

Einstein GVT ir Einstein PE tyrimuose palyginamajam gydymui mažiausiai 5 paras derinyje su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą ($\geq 2,0$). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

Einstein Extention tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės venų tromboembolijos gydymas, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Rivaroksabano 20 mg kartą per parą buvo lyginamas su placebo.

Einstein GVT, PE ir Extension tyrimuose taikyti tie patys iš anksto numatyti pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai. Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma. Antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT, nemirtinos PE ir mirties dėl bet kokios priežasties atvejų suma.

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3 396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). Kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir kartą per parą po 10 mg vartojamas rivaroksabanas buvo lyginami su 100 mg acetilsalicilo rūgšties, vartojamos vieną kartą per parą.

Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma.

Einstein GVT tyrime (žr. 5 lentelę) rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksapariną / VKA ($p < 0,0001$ (ne blogesnio rezultato tyrimas); rizikos santykis (RS): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 (95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė $p = 0,027$ rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną/VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio teritilės ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje teritilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabaną, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikinio požūriu reikšmingų nedidžiųjų kraujavimo atvejų dažnis) ir antrinio saugumo rezultatai (didžiojo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose gydymo grupėse.

5 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein GVT* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	3 449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksabanas po 15 mg du kartus per parą 3 savaites, po to skiriama 20 mg kartą per parą.

b) Enoksaparinas mažiausiai 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo)

Einstein PE tyrimo metu (žr. 6 lentelę), vertinant pirminio veiksmingumo rezultatus, nustatyta, kad rivaroksabanas buvo ne prastesnis už enoksapariną/VKA ($p = 0,0026$) (ne blogesnio rezultato tyrimas); RS 1,123 (0,749-1,684)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,849 (95 % PI: 0,633-1,139), nominali p reikšmė $p = 0,275$). TNS reikšmės vidutiniškai 63 % laiko išliko terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 215 dienų, ir atitinkamai 57 %, 62 % bei 65 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną/VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio INR intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio teritilėje ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $p = 0,082$). Aukščiausioje teritilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabaną, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

Tiriant pirminius saugumo rezultatus (didžiojo arba klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu enoksapariną/VKA grupėje (11,4 % (274/2405)). Tiriant antrinius saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo mažesnis (1,1 % (26/2412)) negu enoksapariną/VKA grupėje (2,2 % (52/2405)), RS esant 0,493 (95 % PI: 0,308-0,789).

6 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein PE* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	4 832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 419	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 413
Simptominė pasikartojanti VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptominė PE ir GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksabanas po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama po 20 mg kartą per parą.

b) Enoksaparinas ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0026$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 1,123 (0,749-1,684).

Buvo atlikta iš anksto specifikuota jungtinė *Einstein GVT* ir *PE* tyrimų rezultatų analizė (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti atlikus jungtinę III fazės *Einstein GVT* ir *Einstein PE* tyrimų analizę

Tyrimo populiacija	8 281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 150	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 131
Simptominė pasikartojanti VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptominė pasikartojanti PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptominė PE ir GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksabanas po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama po 20 mg kartą per parą.

b) Enoksaparinas ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą rizikos santykį 1,75); RS: 0,886 (0,661-1,186).

Atlikus jungtinę analizę, buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967),

nominali p reikšmė $p = 0,0244$).

Einstein Extention tyrime (žr. 8 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnę atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebo.

8 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Extention* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	1 197 tiriamieji tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas^{a)} 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabanas 20 mg kartą per parą

* $p < 0,0001$ (pranašumas), RS: 0,185 (0,087-0,393)

Tyrimo *Einstein Choice* metu (žr. 9 lentelę), vertinant pirminius veiksmingumo rezultatus, 20 mg ir 10 mg rivaroksabano dozės buvo pranašesnės už 100 mg acetilsalicilo rūgšties dozę. Pacientų, kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

9 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Choice* tyrimu

Tyrimo populiacija	3 396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg kartą per parą N=1 107	Rivaroksabanas 10 mg kartą per parą N=1 127	ASR 100 mg kartą per parą N=1 131
Gydymo trukmės mediana [tarpkvartilinis plotis]	349 [189-362] dienos	353 [190-362] dienos	350 [186-362] dienos
Simptominė pasikartojanti VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptominė pasikartojanti PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

Simptominė pasikartojanti VTE, MI, insultas arba ne CNS sisteminė embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,34 (0,20-0,59).

** $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,26 (0,14-0,47).

⁺ Rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominali reikšmė).

⁺⁺ Rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominali reikšmė).

Papildant III fazės EINSTEIN programą, buvo atliktas perspektyvusis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XALIA) su centriniu baigčių, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5 142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartine antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabaną, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau nepaisant to liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS, lyginant rivaroksabaną su standartine terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40-1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54-1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24-1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta GVT ir PE gydymui arba profilaktikai. Simptominių / kliniškai akivaizdžių VTE / tromboembolinių reiškinių, dėl kurių prireikė hospitalizacijos, atvejų dažnis 100-ui pacientų metų svyravo nuo 0,64 (95 % PI 0,40-0,97) Jungtinėje Karalystėje iki 2,30 (95 % PI 2,11-2,51) Vokietijoje. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,31 (95 % PI 0,23-0,42) intrakranijinio kraujavimo atveju, 0,89 (95 % PI 0,67-1,17) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,44 (95 % PI 0,26-0,74) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,41 (95 % PI 0,31-0,54) kitokio kraujavimo atveju.

Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Atliekant tyrėjų remiamą, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo modelio daugiacentrį tyrimą, kurio vertinamąsias baigtis buvo numatyta vertinti akluoju būdu, rivaroksabanas buvo lyginamas su varfarinu, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas antifosfolipidinis sindromas ir nustatyta didelė tromboembolinių reiškinių rizika (visų trijų antifosfolipidinių antikūnų – vilkligės antikoagulantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2–glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praeityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atšakoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59–iems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas

(KrKl) < 50 ml/min), 61–am pacientui – varfarinas (TNS 2,0–3,0). Tromboemboliniai reiškiniai nustatyti 12 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas rivaroksabanas (4 išeminio insulto ir 3 miokardo infarkto atvejai). Pacientų, kuriems buvo paskirtas varfarinas, grupėje nepageidaujamų reiškinų nenustatyta. Stiprus kraujavimas pasireiškė 4–iems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2–iems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra rivaroksabano, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tromboembolijos reiškinų profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) susidaro praėjus 2–4 val. po tabletės pavartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, yra didelis (80–100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgius. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar $C_{\max}$ nepakinta. Rivaroksabano tabletes po 2,5 mg ir 10 mg galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę. Tai ryškiau pastebima, kai vartojama nevalgius, nei vartojant valgio metu.

Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV %) svyruoja nuo 30 % iki 40 %, išskyrus operacijos dieną ir kitą dieną, kai ekspozicijos kintamumas yra didelis (70 %).

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

20 mg rivaroksabano tabletės, kuri suvartojama per burną, ją sutraiščius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir $C_{\max}$), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašūs. Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija ir eliminacija

Maždaug 2/3 paskirtos rivaroksabano dozės metaboliškai suardoma ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 skirtos dozės šalinama nepakitusia veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu. Rivaroksabanas yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4, CYP2J2 ir nuo CYP nepriklausomais mechanizmais. Morfolinono dalies oksidacinis irimas ir amido jungčių hidrolizė yra pagrindinės biotransformacijos sritys. Remiantis *in vitro* tyrimais, rivaroksabanas yra P-gp (P-glikoproteino) ir Bcrp (krūties vėžio atsparumo baltymas) pernašų baltymų substratas.

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabanas gali būti priskiriamas prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozę suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Išgėrus eliminacija yra ribojama dėl absorbcijos greičio. Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims yra nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Klinikiniu požiūriu reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nustatyta nebuvo.

Senyvi pacientai

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

Skirtingas svoris

Svorio kraštutiniai (< 50 kg arba > 120 kg) turėjo tik mažai įtakos rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

Etniniai skirtumai

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

Sutrikusi kepenų funkcija

Ciroze sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child Pugh*) buvo stebimi tik nedideli rivaroksabano farmakokinetikos pakitimai (vidutiniškai 1,2 karto padidėjęs rivaroksabano AUC), beveik palyginami su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Citroze sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), rivaroksabano vidutinis AUC buvo žymiai padidėjęs 2,3 karto, palyginti su sveikų savanorių. Laisvas AUC padidėjo 2,6 karto. Šių pacientų rivaroksabano eliminacija taip pat buvo susilpnėjusi, panašiai kaip ir pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs 2,6 karto, palyginti su sveikų savanorių, PL (angl. *prothrombin time*) buvo pailgėjęs panašiai – 2,1 karto. Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo jautresni rivaroksabanui, todėl buvo didesnis jų FK / FD santykis tarp koncentracijos ir PL.

Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

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

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

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

Nerekomenduojama skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15–29 ml/min, rivaroksabaną reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų farmakokinetikos duomenys

Pacientams, vartojusiems 10 mg rivaroksabano vieną kartą per parą venų tromboembolijos profilaktikai, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas) praėjus 2–4 val. ir maždaug 24 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 101 (7–273) ir 14 (4–51) µg/l.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK / FD) buvo vertinamas tiriant rivaroksabano koncentraciją plazmoje ir keletą farmakodinamikos rodiklių (Xa faktoriaus slopinimą, PL, DATL, Heptest), paskyrus įvairias dozes (po 5-30 mg du kartus per parą). Rivaroksabano koncentracijos ir Xa faktoriaus aktyvumo santykį geriausiai apibrėžia E_{max} modelis. Vertinant PL, duomenis geriau apibūdino tiesinių atkarpų modelis. Priklausomai nuo naudotų skirtingų PL reagentų, nuolydžio reikšmės buvo labai skirtingos. Naudojant neoplastinę PL tyrimui, bazinis PL buvo apie 13 s, o nuolydis buvo apie 3-4 s / (100 µg/l). FK / FD tyrimų rezultatai II ir III fazėse atitiko duomenis, kurie buvo gauti su sveikais asmenimis. Bazinėms Xa faktoriaus ir PL reikšmėms turėjo įtakos chirurginis gydymas, dėl kurio atsirado koncentracijos – PL nuolydžio skirtumų, vertinant reikšmes dieną po operacijos ir stabilioje būklėje.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus pirminėse VTE profilaktikos indikacijose neiširti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl didelio farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo stebėtos didesnės IgG ir IgA koncentracijos plazmoje, esant klinikiniu požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu, skiriant vaisingoms patelėms toksiškas dozes, buvo stebimas sumažėjęs palikuonių gyvybingumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos rivaroksabano tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 5, 10, 14, 28, 30, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 10×1 arba 100×1 tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu ištisinio sriegio užsukamuoju polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 500 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tablečių smulkinimas

Ištačius skrandžio maitinimo vamzdelį, galima susmulkinti Rivaroksabano tabletę ir sumaišyti su 50 ml vandens, o po to suvartoti per nazogastrinį ar skrandžio maitinimo vamzdelį. Po to vamzdelį reikia nuplauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo vaisto veikliosios medžiagos išsiskyrimo vietos, venkite įvesti rivaroksabaną į virškinimo traktą, esantį distaliu nuo skrandžio, nes tai gali sumažinti absorbciją ir atitinkamai vaisto ekspoziciją. Suvartojus susmulkintą rivaroksabano 15 mg arba 20 mg tabletę, būtina nedelsiant pasimaitinti enteriniu būdu.

7 REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/012-023

9 REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20,920 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 5,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje pusėje įspausta „2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiems

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai, ≥ 75 metų amžiui, cukriniam diabetui, anksčiau patirtam insultui arba praeinančiam smegenų išemijos priepuoliui.

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

Vaikų populiacija

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, sveriantiems nuo 30 kg iki 50 kg, praėjus mažiausiai 5 dienoms po pradinio parenteralinio antikoaguliacinio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems

Rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, tai taip pat yra didžiausia rekomenduojama dozė.

Gydymą Rivaroxaban Accord reikia tęsti ilgą laiką, jei insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos nauda yra didesnė negu kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę, jis turi tai padaryti nedelsdamas ir kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą vieną kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems

Pradedant gydyti ūminę GVT arba PE, pirmąsias tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą; po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, sergantiems GVT arba PE, kurią išprovokavo didieji laikini rizikos veiksniai (t. y. neseniai atlikta chirurginė operacija arba trauma), reikia apsvarstyti trumpalaikį gydymą (bent 3 mėnesius). Pacientams, sergantiems išprovokuota GVT arba PE, nesusijusia su didžiaisiais laikiniais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnį gydymo trukmę.

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant rivaroksabano 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti rivaroksabano 20 mg vartojimą kartą per parą.

Gydymo trukmę ir dozavimą reikia parinkti individualiai ir tik po to, kai kruopščiai įvertinamas gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykis (žr. 4.4 skyrių).

	Laikotarpis	Dozavimo režimas	Bendra paros dozė
Pasikartojančios GVT bei PE gydymas ir profilaktika	1-21 diena	po 15 mg du kartus per parą	30 mg
	Nuo 22 dienos	20 mg vieną kartą per parą	20 mg
Pasikartojančios GVT bei PE profilaktika	Užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą	10 mg vieną kartą per parą arba 20 mg vieną kartą per parą	10 mg arba 20 mg

Dozės keitimui iš 15 mg į 20 mg palengvinti po 21 vartojimo paros yra tiekiami Rivaroxaban Accord pakuotė gydymui pradėti pirmoms keturioms GVT arba PE gydymo savaitėms.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vartojama po 15 mg du kartus per parą (1-21 parą), jis turi nedelsdamas tai padaryti, užtikrindamas, kad per parą suvartotos 30 mg Rivaroxaban Accord dozės. Tokiu atveju gali prireikti suvartoti dvi 15 mg tabletes iš karto. Kitą parą pacientas turi toliau vartoti po 15 mg du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vaistinio preparato vartojama vieną kartą per parą, jis turi nedelsdamas tai padaryti, o kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika vaikams ir paaugliams

Gydymas Rivaroxaban Accord vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų turi būti pradėtas praėjus mažiausiai 5 dienoms po pradinio parenteralinio antikoaguliacinio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Dozė vaikams ir paaugliams apskaičiuojama pagal kūno svorį

- Kūno svoris nuo 30 iki 50 kg:
rekomenduojama vartoti 15 mg rivaroksabano kartą per parą. Tai yra didžiausia paros dozė.
- Kūno svoris 50 kg ar daugiau:
rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano kartą per parą. Tai yra didžiausia paros dozė.
- Rekomendacijas dėl pacientų, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg, skaitykite kitų rinkoje esančių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rivaroksabano ir kurie yra granulinių geriamajai suspensijai formos, preparato charakteristikų santraukose.

Reikia stebėti vaiko svorį ir reguliariai peržiūrėti dozę. Taip siekiama užtikrinti, kad būtų išlaikyta terapinė dozė. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant tik į kūno svorio pokyčius.

Vaikams ir paaugliams gydymas turi būti tęsiamas mažiausiai 3 mėnesius. Gydymą galima pratęsti iki 12 mėnesių, jei to reikia kliniškai. Duomenų apie vaikų dozės mažinimą po 6 mėnesių gydymo nėra. Tolesnio gydymo po 3 mėnesių nauda ir rizika turėtų būti vertinama individualiai, atsižvelgiant į pasikartojančios trombozės riziką ir galimą kraujavimo riziką.

Praleidus dozę, praleistą dozę reikia suvartoti kuo greičiau, kai tik ji pastebima, bet tik tą pačią dieną. Jei tai neįmanoma, pacientas turi praleisti dozę ir tęsti kitą dozę, kaip nurodyta. Norėdamas kompensuoti praleistą dozę, pacientas neturėtų vartoti dviejų dozių iš karto.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas rivaroksabanu

Tiems, kam taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Rivaroxaban Accord pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalised ratio* [INR]) yra $\leq 3,0$.

Gydymams suaugusiems nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika bei vaikų pacientams su pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Rivaroxaban Accord pradėti, kai TNS yra $\leq 2,5$.

Gydymą VKA keičiant gydymu rivaroksabanu, pradėjus vartoti rivaroksabaną, TNS rodiklis bus klaidingai padidėjęs. TNS netinka vertinti rivaroksabano antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabano keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Keičiant gydymą rivaroksabanu gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoagulantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad rivaroksabanas gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas rivaroksabanu keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus $\geq 2,0$. Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir rivaroksabaną, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės dozės, prieš vartojant kitą rivaroksabano dozę. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientai vaikai:

Vaikams, kurie pereina nuo Rivaroxaban Accord į VKA, reikia tęsti Rivaroxaban Accord vartojimą 48 valandas po pirmosios VKA dozės. Po dviejų juos kartu vartojamų dienų prieš kitą numatytą Rivaroxaban Accord dozę reikia gauti TNS. Rivaroxaban Accord ir VKA rekomenduojama vartoti kartu tol, kol TNS bus $\geq 2,0$. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS patikimas tyrimas gali būti atliktas praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau ir 4.5 skyrių).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas rivaroksabanu

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

Rivaroksabano keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais

Nutraukti Rivaroxaban Accord vartojimą ir skirti pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita rivaroksabano dozė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusieji

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

Pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min) arba sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, dozuoti patariama taip, kaip pateikta toliau:

- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, rekomenduojama dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).
- GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai pirmąsias tris savaites reikia skirti po 15 mg du kartus per parą.
Po to, kai rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, jei paciento kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvarstyti dozės sumažinimą nuo 20 mg iki 15 mg vieną kartą per parą. Rekomendacijos vartoti 15 mg dozę yra paremtos farmakokinetiniu modeliavimu, bet kliniškai toks dozavimas nėra ištirtas (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).
Kai rekomenduojama dozė yra 10 mg vieną kartą per parą, rekomenduojamos dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

- Vaikai ir paaugliai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis 50–80 ml/min./1,73 m²): remiantis suaugusių pacientų duomenimis ir ribotais vaikų pacientų duomenimis, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).
- Vaikai ir paaugliai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min./1,73 m²): Rivaroxaban Accord vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Rivaroxaban Accord negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiu požūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant ciroze sergančius pacientus (B ir C klasės pagal Child Pugh) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, klinikinių duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Kūno svoris

Dozės koreguoti nereikia suaugusiems (žr. 5.2 skyrių)

Vaikams dozė nustatoma pagal kūno svorį.

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Rivaroxaban Accord vartojimas gali būti pradedamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoagulantais, gydymas Rivaroxaban Accord turi būti pradedamas mažiausiai 4 valandas prieš kardioversiją, siekiant užtikrinti tinkamą antikoaguliacinį poveikį (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Prieš kardioversiją **kiekvienam pacientui** turi būti gautas patvirtinimas, kad pacientas vartojo Rivaroxaban Accord, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems

yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoagulantų vartojimo rekomendacijų gaires.

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stento įvedimu

Patirtis, papildant gydymą P2Y₁₂ inhibitoriumi skiriant sumažintą rivaroksabano 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba rivaroksabano 10 mg dozę vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas [kreatinino klirensas 30–49 ml/min]) ir sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems reikalingas gydymas geriamaisiais antikoagulantais ir atliekama PKI su stento įvedimu, yra ribota. Toks gydymas rekomenduojamas daugiausia 12 mėnesių po PKI su stento įvedimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Rivaroxaban Accord saugumas ir veiksmingumas neištirti vaikams nuo 0 iki < 18 metų amžiaus insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos, kai pacientams yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, indikacijai. Duomenų nėra, todėl Rivaroxaban Accord nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika.

Vartojimo metodas

Saugusiems

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Tablečių traiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Rivaroxaban Accord, tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė, ir suvartoti per burną. Pavartojus susmulkintą Rivaroxaban Accord 15 mg arba 20 mg plėvele dengtų tablečių, reikia nedelsiant pavalgyti.

Susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę galima vartoti ir per skrandžio vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra tinkamai įstatytas į skrandį. Susmulkintą tabletę, sumaišytą su nedideliu vandens kiekiu, reikia suvartoti per skrandžio vamzdelį ir po to nuplauti vandeniu. Pavartojus susmulkintą Rivaroxaban Accord 15 mg arba 20 mg plėvele dengtų tablečių, reikia nedelsiant pritaikyti enterinį maitinimą (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

Vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 30 kg iki 50 kg

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

Pacientui reikia patarti nuryti tabletę, užsigeriant skysčiu. Be to, tabletę reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia vartoti maždaug kas 24 valandas.

Jei pacientas, pavartojęs dozę, iš karto ją išspjovė arba per 30 minučių išvėmė, reikia duoti naują dozę. Vis dėlto, jei pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 30 minučių po dozės vartojimo, jos pakartotinai skirti nereikia, ir kitą dozę reikia vartoti kaip numatyta.

Tabletės negalima padalyti, norint skirti dalį tabletės dozės.

Tablečių sutraiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia skirti kitų rinkoje esančių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rivaroksabano ir kurie yra granuliu geriamajai suspensijai formos.

Jeigu išrašius 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozes, nėra galimybės nedelsiant įsigyti geriamosios suspensijos, tada ją galima gauti, prieš pat vartojimą sutraiškčius 15 mg arba 20 mg tabletę, sumaišius ją su vandeniu arba obuolių tyrė ir suvartojus per burną.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikinio požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkliai didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeliantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

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

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

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

Hemoragijos rizika

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

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, dantenų, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant adekvatų klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių).

Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

Vaikų populiacija

Vaikų, kurie serga galvos smegenų venos ir sinuso tromboze ir kuriems yra CNS infekcija, duomenys yra riboti (žr. 5.1 skyrių). Kraujavimo pavojus turi būti atidžiai įvertintas prieš gydymą rivaroksabanu ir gydymo metu.

Sutrikusi inkstų funkcija

Saugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Rivaroxaban Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min/1,73 m²), nes nėra klinikinių duomenų.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Rivaroxaban Accord nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai ir dėl to gali klinikiniu požiūriu reikšmingai padidinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje (vidutiniškai 2,6 karto), kas gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Vaikams, kuriems tuo pačiu metu taikomas gydymas sisteminio poveikio stipriais CYP 3A4 ir P-gp inhibitoriais, klinikinių duomenų nėra (žr. 4.5 skyrių).

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

Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

Vėžiu sergantys pacientai

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

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

Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI su stento įvedimu

Klinikiniai duomenys gauti atlikus intervencinį tyrimą, kurio pagrindinis tikslas – įvertinti saugumą pacientams, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu ir kuriems atliekama PKI su

stento įvedimu. Duomenų apie veiksmingumą šiai populiacijai nepakanka (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Duomenų apie pacientus, praeityje patyrusius insultą ir (arba) praeinančią smegenų išemijos priepuolį (PSIP), nėra.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Rivaroxaban Accord, kaip alternatyvius vaistinius preparatus nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinos epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 15 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra. Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas. Tačiau tikslus laikotarpis, per kurį pasiekiamas pakankamai mažas antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui, nėra žinomas, ir jį reikia įvertinti atsižvelgiant į tai, kiek skubi yra diagnostinė procedūra..

Remiantis bendromis farmakokinetinėmis savybėmis, ketinant ištraukti epidurinį kateterį, po paskutinio rivaroksabano pavartojimo turi praeiti laikotarpis, atitinkantis mažiausiai 2 pusinės eliminacijos laikus, pvz., 18 valandų jauniems suaugusiems pacientams ir 26 valandos senyviems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Išėmus kateterį turi praeiti mažiausiai 6 valandos iki kitos rivaroksabano dozės vartojimo.

Jei įvyksta trauminė punkcija, rivaroksabano skyrimas turi būti atidedamas 24 valandoms.

Rivaroxaban Accord vartojantiems vaikams duomenų apie neuroaksialinio kateterio įvedimo arba pašalinimo laiką nėra. Tokiais atvejais reikia nutraukti rivaroksabano vartojimą ir apsvastyti, ar neverta skirti trumpo veikimo parenterinio antikoagulianto

Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų arba chirurginių intervencijų

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Rivaroxaban Accord 15 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos, remiantis klinikinio gydytojo sprendimu.

Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį.

Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Rivaroxaban Accord vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti hemoragijos riziką (žr. 5.2 skyrių).

Dermatologinės reakcijos

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

Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Toliau pateikti sąveikos duomenys buvo gauti tiriant suaugusius, ir vaistinį preparatą skiriant vaikų populiacijai reikia atsižvelgti į 4.4 skyriuje nurodytus įspėjimus.

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

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

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC padidėjimą ir 1,4 karto C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

Flukonazolas (400 mg vieną kartą per parą), vertinamas kaip saikingas CYP3A4 inhibitorius, lėmė rivaroksabano AUC padidėjimą vidutiniškai 1,4 karto ir vidutinės C_{max} padidėjimą 1,3 karto. Tikėtina,

kad daugumai pacientų sąveika su flukonazolu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

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

Antikoagulantai

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

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

NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

SSRI / SNRI

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

Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

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

CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminių poveikių sumažėjimas.

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

Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabaną kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės arba farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo. Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4.

Laboratoriniai rodmenys

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Rivaroxaban Accord negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rivaroksabano gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69 608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose dalyvavo 488 vaikai, kurie vartojo rivaroksabaną.

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

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6 097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3 997	10 mg	39 paros
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoaguliantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių
Giliųjų venų trombozė (GVT), plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6 790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7 750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10 225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidoirelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18 244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3 256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (2 lentelė) (žr. taip pat 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

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

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

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

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

*** Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas.

[#] Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinami pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

Dažniai yra apibūdinami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);

labai retas ($< 1/10\,000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta suaugusiems pacientams III fazės klinikiniuose tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje* ir vaikams dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) ^A , trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
Nervų sistemos sutrikimai				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
Akių sutrikimai				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
Širdies sutrikimai				
	Tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipotenzija, hematoma				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas ^A , viduriavimas, vėmimas ^A	Burnos džiūvimas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^A , padidėjęs GGT aktyvumas ^A	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Galūnių skausmas ^A	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją ^B), sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį šlapalo kiekį kraujyje)				Inkstų nepakankamumas ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio užtenka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Karščiavimas ^A , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema ^A		
Tyrimai				
	Padidėjęs LDH aktyvumas ^A , padidėjęs lipazės aktyvumas ^A , padidėjęs amilazės aktyvumas ^A			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos ^A		Kraujagyslių pseudoaneurizma ^C		

A: stebėta taikant VTE profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Vaikų populiacija

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams

Saugumo vertinimas vaikams ir paaugliams yra pagrįstas saugumo duomenimis, gautais atlikus du II fazės ir vieną III fazės atvirus, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamus tyrimus su vaikais, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų. Rivaroksabano ir palyginamojo vaistinio preparato saugumo duomenys įvairiose vaikų amžiaus grupėse daugiausiai buvo panašūs. Apskritai 412 vaikų ir paauglių, gydytų rivaroksabanu, saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusių populiacijoje gautus duomenis ir nuoseklūs skirtinguose amžiaus pogrupiuose, nors vertinimo galimybė buvo ribota dėl nedidelio pacientų skaičiaus.

Vaikams, palyginti su suaugusiais pacientais, dažniau nustatytas galvos skausmas (labai dažnas, 16,7 %), karščiavimas (labai dažnas, 11,7 %), kraujavimas iš nosies (labai dažnas, 11,2 %), vėmimas (labai dažnas, 10,7%), tachikardija (dažnas, 1,5 %), padidėjęs bilirubino kiekis (dažnas, 1,5 %) ir padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (nedažnas, 0,7 %). Panašiai kaip ir suaugusių populiacijoje, 6,6 % (dažnas) paauglių merginų po menarchės pasireiškė menoragija. Kaip ir suaugusių populiacijoje po vaistinio preparato pateikimo į rinką, su vaikais atliktų klinikinių tyrimų metu buvo dažnai (4,6 %) nustatyta trombocitopenija. Vaikams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą daugiausiai buvo lengvos ir vidutinio sunkumo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1,960 mg atvejus. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. sk. Gydymas esant kraujavimui). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja.

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

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

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems suaugusiems ir vaikams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (angl. *prothrombin time* [PL]) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoaguliantams. Pacientams, kuriems rivaroksabano skiriama GVT bei PE gydymui ir pasikartojimo profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 2-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, svyravo nuo 17 iki 32 sekundžių, o vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 15 iki 30 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 8-16 valandų po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant po 15 mg du kartus per parą, svyravo nuo 14 iki 24 sekundžių, o vartojant 20 mg vieną kartą per parą (praėjus 18-30 valandų po tabletės pavartojimo) – nuo 13 iki 20 sekundžių.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ir rivaroksabano skiriama insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 1-4 valandoms

po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą, buvo nuo 14 iki 40 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 10 iki 50 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 16-36 valandoms po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant 20 mg vieną kartą per parą, svyravo nuo 12 iki 26 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg vieną kartą per parą – nuo 12 iki 26 sekundžių.

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

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

Vaikų populiacija

PL (nustatomas reagentu Neoplastin), DATL ir anti-Xa tyrimo (atliekant kalibruotą kiekybinį tyrimą) duomenys vaikams glaudžiai koreliuoja su plazmos koncentracija. Anti-Xa ir plazmos koncentracijos koreliacija yra linijinė, o jos nuolydis artimas 1. Gali būti individualių skirtumų, kai anti-Xa reikšmė yra didesnė arba mažesnė, palyginti su atitinkama plazmos koncentracija. Taikant gydymą rivaroksabanu klinikinėje aplinkoje, krešėjimo parametrų įprastai stebėti nereikia. Vis dėlto, jei yra klinikinių indikacijų, rivaroksabano koncentraciją $\mu\text{g/l}$ galima nustatyti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (vaikams nustatytos rivaroksabano koncentracijos plazmoje intervalus žr. 13 lentelėje 5.2 skyriuje). Vaikams atliekant anti-Xa tyrimą, skirtą kiekybiškai įvertinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje, būtina orientuotis į apatinę kiekybinio vertinimo ribą. Veiksmingumo ir saugumo reiškiniių slenkstis nenustatytas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas.

Pagrindiniame dvigubai koduotame ROCKET AF tyrime, 14 264 pacientams buvo skirtas rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą (tiriamiesiems, kurių kreatinino klirensas 30-49 ml/min – 15 mg vieną kartą per parą) arba varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0). Vidutinė gydymo trukmė buvo 19 mėnesių ir bendra gydymo trukmė buvo iki 41 mėnesio.

34,9 % pacientų buvo gydyti acetilsalicilo rūgštimi, o 11,4 % buvo gydyti III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, įskaitant amjodaroną.

Rivaroksabanas buvo ne prastesnis už varfariną, vertinant bendrą insulto ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų, kaip pirminių vertinamųjų baigčių, skaičių. Protokolą atitinkančioje populiacijoje, kurioje taikytas gydymas, insultas arba sisteminė embolija pasireiškė 188 rivaroksabano vartojusiems pacientams (1,71 % per metus) ir 241 varfarino vartojusiam pacientui (2,16 % per metus) (rizikos santykis 0,79; 95 % PI, 0,66-0,96; $P < 0,001$, ne blogesnio rezultato tyrimas). Visus atsitiktinės atrankos būdu į tyrimą įtrauktus pacientus įvertinus taikant ITT (ketintų gydyti tiriamųjų analizę), pirminiai įvykiai pasireiškė 269 rivaroksabano vartojusiems pacientams (2,12 % per metus) ir 306 varfarino vartojusiems pacientams (2,42 % per metus) (rizikos santykis 0,88; 95 % PI, 0,74-1,03; $P < 0,001$, ne blogesnio rezultato tyrimas; $P = 0,117$, pranašumo tyrimas). Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, kurie buvo tiriami hierarchine tvarka ITT analizės būdu, yra pateikti 4 lentelėje.

Varfarino grupės pacientams TNS reikšmės buvo terapiniame intervale (nuo 2,0 iki 3,0) vidutiniškai 55 % laiko (mediana 58 %; tarpkvartilinis plotis nuo 43 iki 71). Rivaroksabano poveikis centrinio TTR (laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2 iki 3) lygmenyje vienodo dydžio kvartilėse (sąveikos $P = 0,74$) nesiskyrė. Aukščiausioje kvartilėje (vertinant pagal centrą) rizikos santykis (RS) vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,74 (95 % PI, 0,49-1,12). Svarbiausi saugumo rezultatai (didžiojo ir ne didžiojo klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose tyrimo grupėse (žr. 5 lentelę).

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti III fazės ROCKET AF tyrimo metu

Tyrimo populiacija	ITT veiksmingumo analizė pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą (15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	RS (95 % PI) p reikšmė, geresnio rezultato tyrimas
Insultas ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Insultas, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija ir kraujagyslinė mirtis	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Insultas, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija, kraujagyslinė mirtis ir miokardo infarktas	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Insultas	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Miokardo infarktas	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

5 lentelė. Saugumo rezultatai, gauti III fazės ROCKET AF tyrimo metu

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ^{a)}		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą (15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	RS (95 % PI) p reikšmė
Didžiųjų ir ne didžiųjų klinikiniu požiūriu reikšmingų kraujavimų atvejai	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Didžiojo kraujavimo atvejai	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Mirtis dėl kraujavimo*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kritinis organų kraujavimas*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Kraujavimas į kaukolės vidų*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobino kritimas*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
2 ar daugiau vienetų raudonųjų kraujo kūnelių pakuočių ar viso kraujo perpylimas*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ne didžiojo klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo atvejai	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mirtis dėl bet kurios priežasties	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Saugumo populiacija, taikytas gydymas

* Nominaliai reikšmingas

Papildant III fazės ROCKET AF tyrimą, buvo atliktas perspektyvusis, vienos grupės, poregistracinis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XANTUS) su centriniu baigčių, įskaitant tromboembolinius reiškinius ir didįjį kraujavimą, vertinimu. 6 704 pacientai, kuriems pasireiškė su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, buvo įtraukti į šį tyrimą insulto ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos prevencijai klinikinėje praktikoje. Vidutinis balas pagal CHADS₂ skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0 XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal CHADS₂ ir HAS-BLED skales buvo atitinkamai 3,5 ir 2,8. Didžiojo kraujavimo dažnis buvo 2,1 atvejo 100-ui paciento metų. Mirtino kraujavimo dažnis – 0,2 atvejo 100-ui paciento metų ir intrakranijinio kraujavimo – 0,4 atvejo 100-ui paciento metų. Insulto arba ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų dažnis buvo 0,8 atvejo 100-ui paciento metų. Šis stebėjimas klinikinėje praktikoje atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 162 000 pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas. Išeminio insulto atvejų dažnis buvo 0,70 (95 % PI 0,44-1,13) 100-ui pacientų metų. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,43 (95 % PI 0,31-0,59) intrakranijinio kraujavimo

atveju, 1,04 (95 % PI 0,65-1,66) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,41 (95 % PI 0,31-0,53) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,40 (95 % PI 0,25-0,65) kitokio kraujavimo atveju.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Perspektyvinis, randomizuotas, atviras, daugiacentris žvalgomasis tyrimas su akla vertinamąja baigtimi (X-VERT) buvo atliktas su 1 504 pacientais (kurie buvo anksčiau gydyti arba negydyti geriamaisiais antikoaguliantais), kuriems pasireiškė su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas. Atrinkti pacientai, kuriems buvo nuspręsta taikyti kardioversiją, kad palyginti rivaroksabano ir vitamino K antagonistų (VKA) poveikį kardiovaskulinių reiškinių profilaktikai (randomizuota 2:1). Buvo naudojamos transezofaginė echokardiograma (TEE) stebimos (prieš tai gydyta 1–5 dienas) arba įprastos (prieš tai gydyta mažiausiai 3 savaites) kardioversijos strategijos. Pirminio veiksmingumo įvertinimo reiškiniai (bet kokie insultai, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija, miokardo infarktas (MI) ir kardiovaskulinė mirtis) pasireiškė 5 (0,5 %) pacientams rivaroksabano grupėje (n = 978) ir 5 (1,0 %) pacientams VKA grupėje (n = 492; SR 0,50; 95 % PI 0,15–1,73; modifikuota ITT populiacija). Svarbiausias saugumo įvertinimo rezultatas (didysis kraujavimas) pasireiškė 6 (0,6 %) rivaroksabanu (n = 988) ir 4 (0,8 %) VKA (n = 499) gydytiems pacientams, (SR 0,76; 95 % PI 0,21–2,67; saugumo populiacija). Šis žvalgomasis tyrimas palygino gydymo rivaroksabanu ir VKA veiksmingumą ir saugumą taikant kardioversiją.

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI su stento įvedimu

Randomizuotame, atvirame, daugiacentriame klinikiniame tyrime (PIONEER AF-PCI), kuriame dalyvavo 2 124 pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems dėl pirminės aterosklerozinės širdies ligos atlikta PKI su stento įvedimu, buvo lyginamas dviejų rivaroksabano ir vieno VKA dozavimo režimų saugumas. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir gydyti iš viso 12 mėnesių. Pacientai, anksčiau patyrę insultą arba PSIP, nebuvo tirti.

1 grupės pacientai vartojo 15 mg rivaroksabano vieną kartą per parą (pacientai, kurių kreatinino klirensas 30–49 ml/min, vartojo 10 mg dozę vieną kartą per parą) kartu su P2Y12 inhibitoriumi. 2 grupės pacientai 1, 6 arba 12 mėnesių vartojo 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą kartu su DAT (dviguba antitrombocitine terapija, t. y. 75 mg klopidoogrelis [arba kito P2Y12 inhibitoriaus] kartu su mažų dozių acetilsalicilo rūgštimi [ASR]), o vėliau – 15 mg rivaroksabano (pacientai, kurių kreatinino klirensas 30–49 ml/min, vartojo 10 mg dozę) vieną kartą per parą kartu su mažų dozių ASR. 3 grupės pacientai 1, 6 arba 12 mėnesių vartojo pritaikytos dozės VKA kartu su DAT, o vėliau – pritaikytos dozės VKA kartu su mažų dozių ASR.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis, kliniškai reikšmingi kraujavimo reiškiniai, atitinkamai pasireiškė 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) ir 167 (24,0 %) 1 grupės, 2 grupės ir 3 grupės tiriamųjų (atitinkamai HR 0,59; 95 % PI 0,47–0,76; p < 0,001 ir HR 0,63; 95 % PI 0,50–0,80; p < 0,001). Antrinė vertinamoji baigtis (kuria sudarė kardiovaskuliniai reiškiniai: KV mirtis, MI arba insultas) atitinkamai pasireiškė 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) ir 36 (5,2 %) 1 grupės, 2 grupės ir 3 grupės tiriamųjų. Pacientams, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atlikta PKI su stento įvedimu, gydytiems pagal kiekvieną rivaroksabano dozavimo režimą, pasireiškė reikšmingai mažiau kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių, lyginant su pacientais, gydytais pagal VKA režimą.

Pagrindinis PIONEER AF-PCI klinikinio tyrimo tikslas – saugumo įvertinimas. Duomenų apie veiksmingumą (įskaitant tromboembolinius reiškinius) šiai populiacijai nepakanka.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą, skiriant pradinį ir tęstinį ūminės GVT bei PE gydymą ir pasikartojimo profilaktiką.

Keturiuose atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (*Einstein GVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* ir *Einstein Choice*) buvo tirta daugiau nei 12 800 pacientų ir atlikta iš anksto numatyta jungtinė *Einstein GVT* ir *Einstein PE* analizė. Bendra jungtinio gydymo trukmė visuose tyrimuose buvo iki 21 mėnesio.

Einstein GVT tyrime vertintas GVT gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika ir tirti 3 449 pacientai, sergantys ūmine GVT (pacientai, kuriems buvo simptominė PE, buvo pašalinti iš tyrimo). Gydymas truko 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Pradinio ūminės GVT 3 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu du kartus per parą buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano. Po to buvo skiriama 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4 832 ūmine PE sergantiems pacientams buvo taikomas PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Gydymo trukmė buvo 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Ūminės PE gydymui pirmąsias tris savaites buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, vėliau – 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein GVT ir *Einstein PE* tyrimuose palyginamajam gydymui mažiausiai 5 paras derinyje su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą ($\geq 2,0$). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

Einstein Extension tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1 197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebo.

Einstein GVT, *PE* ir *Extension* tyrimuose taikyti tie patys iš anksto numatyti pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai. Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma. Antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT, nemirtinos PE ir mirties dėl bet kokios priežasties atvejų suma.

Tyrime *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3 396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). Kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir kartą per parą po 10 mg vartojamas rivaroksabanas buvo lyginami su 100 mg acetilsalicilo rūgšties, vartojamos vieną kartą per parą.

Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma.

Einstein GVT tyrime (žr. 6 lentelę) rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksapariną / VKA ($p < 0,0001$ (ne blogesnio rezultato tyrimas); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 ((95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė $p = 0,027$) rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikinio požūriu reikšmingų nedidžiųjų kraujavimo atvejų dažnis) ir antrinio saugumo rezultatai (didžiojo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose gydymo grupėse.

6 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein GVT* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	3 449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas / VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites, po to skiriama 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną mažiausiai 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo)

Einstein PE tyrimo metu (žr. 7 lentelę), vertinant pirminio veiksmingumo rezultatus, nustatyta, kad rivaroksabanas buvo ne prastesnis už enoksapariną / VKA ($p = 0,0026$) (ne blogesnio rezultato tyrimas); RS: 1,123 (0,749-1,684)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,849 (95 % PI: 0,633-1,139), nominali p reikšmė $p = 0,275$). TNS reikšmės vidutiniškai 63 % laiko išliko terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 215 dienų, ir atitinkamai 57 %, 62 % bei 65 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio teritilės ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $p = 0,082$). Aukščiausioje teritilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

Tiriant pirminius saugumo rezultatus (didžiojo arba klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano gydymo grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu enoksapariną / VKA gydymo grupėje (11,4 % (274/2405)). Tiriant antrinius saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo mažesnis (1,1 % (26/2412)) negu enoksapariną / VKA grupėje (2,2 % (52/2405)), RS esant 0,493 (95 % PI: 0,308-0,789).

7 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein PE* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	4 832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 419	Enoksaparinas / VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 413
Simptominė pasikartojanti VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)

Simptominė pasikartojanti GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptominė PE ir GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama po 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0026$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 1,123 (0,749-1,684).

Buvo atlikta iš anksto specifikuota jungtinė *Einstein GVT* ir *PE* tyrimų rezultatų analizė (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti atlikus jungtinę III fazės *Einstein GVT* ir *Einstein PE* tyrimų analizę

Tyrimo populiacija	8 281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 150	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 131
Simptominė pasikartojanti VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptominė pasikartojanti PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptominė PE ir GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 1,75); RS: 0,886 (0,661-1,186).

Atlikus jungtinę analizę, buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė $p = 0,0244$).

Einstein Extension tyrime (žr. 9 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnę atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebo.

9 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Extention* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	1 197 tiriamieji tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

* $p < 0,0001$ (pranašumas), RS: 0,185 (0,087-0,393)

Tyrimo *Einstein Choice* metu (žr. 10 lentelę), vertinant pirminius veiksmingumo rezultatus, 20 mg ir 10 mg rivaroksabano dozės buvo pranašesnės už 100 mg acetilsalicilo rūgšties dozę. Pacientų, kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

10 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Choice* tyrimu

Tyrimo populiacija	3 396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg kartą per parą N=1 107	Rivaroksabanas 10 mg kartą per parą N=1 127	ASR 100 mg kartą per parą N=1 131
Gydymo trukmės mediana [tarpkvartilinis plotis]	349 [189-362] dienos	353 [190-362] dienos	350 [186-362] dienos
Simptominė pasikartojanti VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptominė pasikartojanti PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptominė pasikartojanti VTE, MI, insultas arba ne CNS sisteminė embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per

parą; RS = 0,34 (0,20-0,59).

** p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,26 (0,14-0,47).

+ Rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominali reikšmė).

++ Rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominali reikšmė).

Papildant III fazės EINSTEIN programą, buvo atliktas perspektyvusis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XALIA) su centriniu baigčių, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5 142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartine antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabano, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau, nepaisant to, liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS-iai, lyginant rivaroksabaną su standartine terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40-1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54-1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24-1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta GVT ir PE gydymui arba profilaktikai. Simptominių / kliniškai akivaizdžių VTE / tromboembolinių reiškinių, dėl kurių prireikė hospitalizacijos, atvejų dažnis 100-ui pacientų metų svyravo nuo 0,64 (95 % PI 0,40-0,97) Jungtinėje Karalystėje iki 2,30 (95 % PI 2,11-2,51) Vokietijoje. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,31 (95 % PI 0,23-0,42) intrakranijinio kraujavimo atveju, 0,89 (95 % PI 0,67-1,17) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,44 (95 % PI 0,26-0,74) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,41 (95 % PI 0,31-0,54) kitokio kraujavimo atveju.

Vaikų populiacija

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams

6 atvirų, daugiacentrinių, su vaikais atliktų tyrimų metu iš viso buvo tiriami 727 vaikai, sergantys patvirtinta ūmine VTE, iš kurių 528 vartojo rivaroksabaną. Kaip buvo patvirtinta III fazės tyrimu, vaikams, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų, taikant pagal kūno svorį parinktą dozavimą, buvo pasiekta rivaroksabano ekspozicija, panaši į stebimą suaugusiems pacientams, vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

III fazės tyrimas EINSTEIN Junior buvo atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas, atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 500 vaikų (nuo gimimo iki < 18 metų amžiaus), sergančių patvirtinta ūmine VTE. 276 vaikai buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, 101 vaikas nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, 69 vaikai nuo 2 iki < 6 metų amžiaus ir 54 vaikai < 2 metų amžiaus.

Pirmąkart pasireiškusi VTE buvo klasifikuojama kaip su centrinės venos kateteriu susijusi VTE (CVK-VTE; 90/335 pacientų rivaroksabano grupėje, 37/165 pacientai lyginamojoje grupėje), galvos smegenų venos ir sinuso trombozė (GSVST, 74/335 pacientai rivaroksabano grupėje, 43/165 pacientai lyginamojoje grupėje) ir visi kiti reiškiniai, įskaitant GVT ir PE (ne-CVK-VTE; 171/335 pacientas rivaroksabano grupėje, 85/165 pacientai lyginamojoje grupėje). Vaikams nuo 12 iki < 18 metų amžiaus dažniausia pirmąkart pasireiškusi trombozė buvo ne-CVK-VTE, kuri nustatyta 211 (76,4 %); vaikams nuo 6 iki < 12 metų amžiaus ir nuo 2 iki < 6 metų amžiaus tai buvo GSVST, kuri nustatyta atitinkamai 48 (47,5 %) ir 35 (50,7 %), o < 2 metų amžiaus vaikams tai buvo CVK-VTE, kuri nustatyta 37 (68,5 %). Rivaroksabano grupėje nebuvo < 6 mėnesių amžiaus vaikų, sergančių GSVST. 22-iems iš GSVST sergančių pacientų buvo nustatyta CNS infekcija (13 pacientų rivaroksabano grupėje ir 9 pacientai lyginamojoje grupėje).

438 (87,6 %) vaikams VTE išprovokavo nuolatiniai, laikini arba ir nuolatiniai, ir laikini rizikos veiksniai.

Pacientams ne trumpiau kaip 5 dienas buvo taikytas pradinis gydymas, skiriant terapines NFH, MMMH arba fondaparinuxo dozes, ir tada jie buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu 2:1 santykiu, kad pagrindinį tyrimo gydymo laikotarpį, kuris truko 3 mėnesius (< 2 metų vaikams, sergantiems CVK-VTE, 1 mėnesį), vartotų pagal kūno svorį dozuojamą rivaroksabaną arba palyginamuosius 81 vaistinius preparatus (heparinus, VKA). Jei buvo kliniškai tikslinga, baigiantis pagrindinio tyrimo gydymo laikotarpiui, buvo pakartoti diagnostiniai vaizdo atkūrimo tyrimai, atlikti dar tyrimo pradžioje. Šiuo momentu buvo galima nutraukti tyrimo gydymą arba tyrėjo nuožiūra tęsti iš viso iki 12 mėnesių (< 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems CVK-VTE, iki 3 mėnesių).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo simptominė pasikartojanti VTE. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo sudaryta iš didžiojo kraujavimo ir klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo (KRNDK). Visas veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis centriniu būdu patvirtino nepriklausomas komitetas, kuris negalėjo žinoti pacientams taikyto gydymo. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai yra nurodyti toliau pateiktose 11 ir 12 lentelėse.

Rivaroksabano grupėje pasikartojanti VTE nustatyta 4-iems iš 335 pacientų, o lyginamojoje grupėje – 5-iems iš 165 pacientų. Didžiojo kraujavimo ir KRNDK sudėtiniai reiškiniai nustatyti 10-iai iš 329 pacientų (3 %), gydytų rivaroksabanu, ir 3-ims iš 162 pacientų (1,9 %), gydytų palyginamuoju vaistiniu preparatu. Su grynąja klinicine nauda siejami reiškiniai (simptominės pasikartojančios VTE plius didžiojo kraujavimo reiškiniai) rivaroksabano grupėje nustatyti 4-iems iš 335 pacientų, o lyginamojoje grupėje 7-iems iš 165 pacientų. Pakartojus vaizdo atkūrimo tyrimus, normalus vaizdas išnykus trombam gautas 128-iems iš 335 pacientų, gydytų rivaroksabanu, ir 43-ims iš 165 lyginamosios grupės pacientų. Šie duomenys apytikriai yra panašūs visose amžiaus grupėse. 119-ai (36,2%) vaikų pasireiškė bet koks dėl gydymo atsirandantis kraujavimas rivaroksabano grupėje ir 45-iems (27,8%) vaikams – lyginamojoje grupėje.

11 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje

Reiškinys	Rivaroksabanas N = 335*	Palyginamasis vaistinis preparatas N = 165*
Pasikartojanti VTE (pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis)	4 (1,2%, 95% PI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% PI 1,2% - 6.6%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas, nustatytas kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	5 (1,5%, 95% PI 0,6% – 3,4%)	6 (3.6%, 95% PI 1.6% – 7.6%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas + jokių pokyčių kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	21 (6,3%, 95% PI 4,0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% PI 7.3% – 17,4%)
Normalus vaizdas, kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	128 (38,2%, 95% PI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% PI 19,8% - 33,0%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE +	4	7

didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	(1,2%, 95% PI 0,4% - 3,0%)	(4,2%, 95% PI 2,0% - 8,4%)
Mirtina arba ne mirtina plaučių embolija	1 (0,3%, 95% PI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% PI 0,0% - 3,1%)

* VAG = visa analizės grupė, visi vaikai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu

12 lentelė. Saugumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje

	Rivaroksabanas N=329*	Palyginamasis vaistinis preparatas N=162*
Sudėtiniai reiškiniai: didysis kraujavimas + KRNDK (pirminė saugumo vertinamoji baigtis)	10 (3,0%, 95% PI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% PI 0,5% - 5,3%)
Didysis kraujavimas	0 (0,0%, 95% PI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% PI 0,2% - 4,3%)
Bet koks dėl gydymo atsirandantis kraujavimas	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAG = saugumo analizės grupė, visi vaikai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir suvartojo bent 1 tiriamųjų vaistinių preparatų dozę

VTE sergančių vaikų populiacijoje ir GVT ir (arba) PE sergančių suaugusių populiacijoje rivaroksabano veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo daugiausiai panašūs, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė bet koks kraujavimas, dalis vaikų VTE populiacijoje buvo didesnė, palyginti su GVT ir (arba) PE suaugusiųjų populiacija.

Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra rivaroksabano, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tromboembolijos reiškinių profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Toliau pateikta informacija yra pagrįsta suaugusių duomenimis.

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija (C_{max}) susidaro praėjus 2-4 val. po tabletės pavartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, yra didelis (80-100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgius. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar C_{max} nepakinta.

20 mg tabletę vartojant nevalgius, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgius, kas rodo beveik visišką absorbciją ir didelį geriamojo preparato biologinį prieinumą. Rivaroksabano 15 mg ir 20 mg reikia vartoti valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą nevalgius. Pavalgius rivaroksabano 10 mg, 15 mg ir 20 mg tablečių farmakokinetika buvo proporcinga dozei. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę.

Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV%), svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

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

20 mg rivaroksabano tabletės, kuri suvartojama per burną, ją sutraiščius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir C_{max}), palyginti su nepadalyta tablete, buvo panašūs. Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

Vaikų populiacija

Rivaroksabano tabletes arba geriamąją suspensiją vaikai vartojo maitinimo arba valgio metu arba netrukus po to ir kartu su įprastu skysčio kiekiu, kad būtų užtikrintas patikimas dozavimas. Kaip ir suaugusiems, tablečių arba granulių geriamajai suspensijai pavidalu išgertas rivaroksabanas vaikams yra lengvai absorbuojamas. Absorbcijos greičio ir absorbcijos laipsnio skirtumų, vartojant tabletes arba granules geriamajai suspensijai, nenustatyta. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra, taigi absoliutus biologinis jo prieinamumas vaikams nežinomas. Nustatyta, kad didinant dozes (mg/kg kūno svorio) santykinis biologinis prieinamumas mažėja, ir tai leidžia manyti, kad didesnių dozių absorbcija yra ribota, net kai vaistinio preparato vartojama valgio metu. Rivaroksabano 20 mg tabletes reikia vartoti maitinimo arba valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

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

Vaikų populiacija

Vaikams specifinių rivaroksabano jungimosi su plazmos baltymais duomenų nėra. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra. Taikant populiacijos farmakokinetikos modeliavimą, vaikams (nuo 0 iki < 18 metų amžiaus) apskaičiuotas V_{ss} , išgėrus rivaroksabano, priklauso nuo kūno svorio, jį apibūdina alometrinė funkcija ir, jei tiriamojo asmens kūno svoris yra 82,8 kg, V_{ss} vidurkis siekia 113 l.

Biotransformacija ir eliminacija

Suaugusiems maždaug 2/3 paskirtos rivaroksabano dozės metaboliškai suardoma ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 skirtos dozės šalinama nepakitusia veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu.

Rivaroksabanas yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4, CYP2J2 ir nuo CYP nepriklausomais mechanizmais. Morfolinono dalies oksidacinis irimas ir amido jungčių hidrolizė yra pagrindinės

biotransformacijos sritys. Remiantis *in vitro* tyrimais, rivaroksabanas yra P-gp (P-glikoproteino) ir Bcrp (krūties vėžio atsparumo baltymas) pernašų baltymų substratas.

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabanas gali būti priskiriamas prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozę suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Išgėrus eliminacija yra ribojama dėl absorbcijos greičio. Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims yra nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

Vaikų populiacija

Vaikams specifinių metabolizmo duomenų nėra. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra. Taikant populiacijos farmakokinetikos modeliavimą, vaikams (nuo 0 iki < 18 metų amžiaus) apskaičiuotas klirensas (CL), išgėrus rivaroksabano, priklauso nuo kūno svorio, jį apibūdina alometrinė funkcija ir, jei tiriamojo asmens kūno svoris yra 82,8 kg, CL vidurkis siekia 8 l/val. Mažėjant amžiui, pusinių eliminacijos laikų ($t_{1/2}$) geometrinio vidurkio reikšmės, apskaičiuotos taikant farmakokinetikos modeliavimą, mažėja, ir jos svyruoja nuo 4,2 val. paaugliams iki maždaug 3 val. 2-12 metų vaikams ir iki 1,9 val. bei 1,6 val. atitinkamai 0,5- < 2 metų ir jaunesniems kaip 0,5 metų amžiaus vaikams.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Suaugusiems klinikinio požiūriu reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nustatyta nebuvo. Taikant tiriamąją analizę, reikšmingų rivaroksabano ekspozicijos skirtumų tarp berniukų ir mergaičių nenustatyta.

Senyvi pacientai

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

Skirtingas svoris

Suaugusiems svorio kraštutinumai (< 50 kg arba > 120 kg) turėjo tik mažai įtakos rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

Vaikams rivaroksabanas dozuojamas pagal kūno svorį. Taikant tiriamąją analizę, reikšmingos nepakankamo svorio ar nutukimo įtakos rivaroksabano ekspozicijai vaikams nenustatyta.

Etniniai skirtumai

Suaugusiems atsižvelgiant į rivaroksabano farmakokinetiką ir farmakodinamiką, kliniškai reikšmingų skirtumų tarp baltųjų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų etninių grupių pacientų nustatyta nebuvo.

Taikant tiriamąją analizę, reikšmingų rivaroksabano ekspozicijos skirtumų tarp japonų, kinų arba azijiečių (ne japonų ir ne kinų) etninių grupių vaikų, palyginti su atitinkama bendra vaikų populiacija, nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Ciroze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child Pugh*), buvo stebimi tik nedideli rivaroksabano farmakokinetikos pakitimai (vidutiniškai 1,2 karto padidėjęs rivaroksabano AUC), beveik palyginami su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Giroze sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), rivaroksabano vidutinis AUC buvo žymiai padidėjęs 2,3 karto, palyginti su sveikų savanorių. Laisvas AUC padidėjo 2,6 karto. Šių pacientų rivaroksabano eliminacija taip pat buvo susilpnėjusi, panašiai kaip ir pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

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

Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems rivaroksabano koncentracijos padidėjimas koreliavo su inkstų funkcijos susilpnėjimu vertinant kreatinino klirensą tyrimus. Asmenims, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–49 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, rivaroksabano koncentracija plazmoje (AUC) buvo atitinkamai 1,4, 1,5 ir 1,6 karto padidėjusi. Atitinkamai buvo ryškesnis farmakodinaminio poveikio sustiprėjimas. Asmenims, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bendras Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,5, 1,9 ir 2,0 karto, palyginti su sveikais savanoriais; PL pailgėjimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,3, 2,2 ir 2,4 karto. Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min, nėra.

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

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

1 metų amžiaus arba vyresniems vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min/1,73 m²), klinikinių duomenų nėra.

Pacientų farmakokinetikos duomenys

Pacientams, vartojusiems 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą ūminei giliųjų venų trombozei (GVT) gydyti, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas), praėjus 2-4 val. ir maždaug 24 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 215 (22-535) ir 32 (6-239) µg/l.

Vaikams, sergantiems ūmine VTE ir vartojantiems pagal kūno svorį dozuojamą rivaroksabano, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems pacientams, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT, koncentracijų geometriniai vidurkiai (90 % intervalas), kai mėginių paėmimo intervalai apytikriai atitinka didžiausią ir mažiausią tarp dozių susidarančią koncentraciją, apibendrinami 13 lentelėje.

13 lentelė. Rivaroksabano koncentracijos pusiausvyros sąlygomis (µg/l) statistikos suvestinė (geometrinis vidurkis (90 % intervalas)) pagal dozavimo režimą ir amžių

Laiko intervalai								
VKP	N	12 - < 18 metų	N	6 - < 12 metų				
2,5-4 val. po vartojimo	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 val. po vartojimo	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
DKP	N	6 - < 12 metų	N	2 - < 6 metų	N	0,5 - < 2 metų		
2,5-4 val. po vartojimo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NA		
10-16 val. po vartojimo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NA)		
TKP	N	2 - < 6 metų	N	Nuo gimimo - < 2 metų	N	0,5 - < 2 metų	N	Nuo gimimo - < 0,5 metų
0.5-3 val. po vartojimo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 val. po vartojimo	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

VKP = vieną kartą per parą, DKP = du kartus per parą, TKP = tris kartus per parą, NA = neapskaičiuotas
Reikšmės, mažesnės už mažiausią kiekybinio nustatymo ribą (MKNR), buvo pakeistos 1/2 MKNR, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus (MKNR = 0,5 µg/l).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

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

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos, kai pacientams yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, indikacijai neiširti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl didelio farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo stebėtos didesnės IgG ir IgA koncentracijos plazmoje, esant klinikiniu požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu, skiriant vaisingoms patelėms toksiškas dozes, buvo stebimas sumažėjęs palikuonių gyvybingumas. Rivaroksabanas buvo tiriamas su žiurkių jaunikliais, pradedant 4 diena po gimimo ir taikant gydymą ne ilgiau kaip 3 mėnesius. Tyrimas parodė, kad padidėja nuo dozės nepriklausomo kraujavimo atvejų periinsuliarinėje galvos smegenų dalyje. Akivaizdžių duomenų, rodančių specifinį toksinį poveikį tiksliniams organams, nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Sutraiškytos tabletės

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 10 × 1 arba 100 × 1 tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu ištisinio sriegio užsukamuoju polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 500 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tablečių traiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus sutraiškytų 15 mg arba 20 mg rivaroksabano tablečių, reikia nedelsiant taikyti enterinį maitinimą.

7 REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039

Ispanija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/024-038

9 REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 27,90 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Tamsiai raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL3“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai, ≥ 75 metų amžiui, cukriniam diabetui, anksčiau patirtam insultui arba praeinančiam smegenų išemijos priepuoliui.

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiesiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

Vaikų populiacija

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, sveriantiems daugiau nei 50 kg, praėjus mažiausiai 5 dienoms po pradinio parenteralinio antikoaguliacinio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems

Rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, tai taip pat yra didžiausia rekomenduojama dozė.

Gydymą Rivaroxaban Accord reikia tęsti ilgą laiką, jei insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos nauda yra didesnė negu kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę, jis turi tai padaryti nedelsdamas ir kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą vieną kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems

Pradedant gydyti ūminę GVT arba PE, pirmąsias tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą; po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, sergantiems GVT arba PE, kurią išprovokavo didieji laikini rizikos veiksniai (t. y. neseniai atlikta chirurginė operacija arba trauma), reikia apsvarstyti trumpalaikį gydymą (bent 3 mėnesius). Pacientams, sergantiems išprovokuota GVT arba PE, nesusijusia su didžiaisiais laikiniais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnį gydymo trukmę.

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Rivaroxaban Accord 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti Rivaroxaban Accord 20 mg vartojimą kartą per parą.

Gydymo trukmę ir dozavimą reikia parinkti individualiai ir tik po to, kai kruopščiai įvertinamas gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykis (žr. 4.4 skyrių).

	Laikotarpis	Dozavimo režimas	Bendra paros dozė
Pasikartojančios GVT bei PE gydymas ir profilaktika	1-21 diena	po 15 mg du kartus per parą	30 mg
	Nuo 22 dienos	20 mg vieną kartą per parą	20 mg
Pasikartojančios GVT bei PE profilaktika	Užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą	10 mg vieną kartą per parą arba 20 mg vieną kartą per parą	10 mg arba 20 mg

Dozės keitimui iš 15 mg į 20 mg palengvinti po 21 vartojimo paros yra tiekiami Rivaroxaban Accord pakuotė gydymui pradėti pirmoms keturioms GVT arba PE gydymo savaitėms.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vartojama po 15 mg du kartus per parą (1-21 parą), jis turi nedelsdamas tai padaryti, užtikrindamas, kad per parą suvartotos 30 mg rivaroksabano dozės. Tokiu atveju gali prireikti suvartoti dvi 15 mg tabletes iš karto. Kitą parą pacientas turi toliau vartoti po 15 mg du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vaistinio preparato vartojama vieną kartą per parą, jis turi nedelsdamas tai padaryti, o kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir VTE pasikartojimo profilaktika vaikams ir paaugliams
Gydymas Rivaroxaban Accord vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų turi būti pradėta praėjus mažiausiai 5 dienoms po pradinio parenteralinio antikoaguliacinio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Dozė vaikams ir paaugliams apskaičiuojama pagal kūno svorį

- Kūno svoris 50 kg ir daugiau:
rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano kartą per parą. Tai yra didžiausia paros dozė.
- Kūno svoris nuo 30 iki 50 kg:
rekomenduojama vartoti 15 mg rivaroksabano kartą per parą. Tai yra didžiausia paros dozė.
- Rekomendacijas dėl pacientų, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg, skaitykite kitų rinkoje esančių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rivaroksabano ir kurie yra granulinių geriamajai suspensijai formos, preparato charakteristikų santraukose.

Reikia stebėti vaiko svorį ir reguliariai peržiūrėti dozę. Taip siekiama užtikrinti, kad būtų išlaikyta terapinė dozė. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant tik į kūno svorio pokyčius. Vaikams ir paaugliams gydymas turi būti tęsiamas mažiausiai 3 mėnesius. Gydymą galima pratęsti iki 12 mėnesių, jei to reikia kliniškai. Duomenų apie vaikų dozės mažinimą po 6 mėnesių gydymo nėra. Tolesnio gydymo po 3 mėnesių nauda ir rizika turėtų būti vertinama individualiai, atsižvelgiant į pasikartojančios trombozės riziką ir galimą kraujavimo riziką.

Praleidus dozę, praleistą dozę reikia suvartoti kuo greičiau, kai tik ji pastebima, bet tik tą pačią dieną. Jei tai neįmanoma, pacientas turi praleisti dozę ir tęsti kitą dozę, kaip nurodyta. Norėdamas kompensuoti praleistą dozę, pacientas neturėtų vartoti dviejų dozių iš karto.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas rivaroksabanu

Tiems, kam taikoma insulto ir sisteminės embolijos profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Rivaroxaban Accord pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalised ratio [INR]*) yra $\leq 3,0$.

Gydomiems suaugusiems nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika bei vaikų pacientams su pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Rivaroxaban Accord pradėti, kai TNS yra $\leq 2,5$.

Gydymą VKA keičiant gydymu rivaroksabanu, pradėjus vartoti rivaroksabaną, TNS rodiklis bus klaidingai padidėjęs. TNS netinka vertinti rivaroksabano antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabano keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Keičiant gydymą rivaroksabanu gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoagulantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad rivaroksabanas gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas rivaroksabanu keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus $\geq 2,0$. Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir rivaroksabaną, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės rivaroksabano dozės, prieš vartojant kitą Rivaroksabano dozę. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientai vaikai:

Vaikams, kurie pereina nuo Rivaroxaban Accord į VKA, reikia tęsti Rivaroxaban Accord vartojimą 48 valandas po pirmosios VKA dozės. Po dviejų juos kartu vartojamų dienų prieš kitą numatytą Rivaroxaban Accord dozę reikia gauti TNS. Rivaroxaban Accord ir VKA rekomenduojama vartoti kartu tol, kol TNS bus $\geq 2,0$. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS patikimas tyrimas gali būti atliktas praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau ir 4.5 skyrių).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas rivaroksabanu

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

Rivaroksabano keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais

Nebevartokite rivaroksabano ir pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita rivaroksabano dozė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusieji

Riboti klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–29 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje būna reikšmingai

padidėjusi. Todėl šiems pacientams Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.) arba sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, dozuoti patariama taip, kaip pateikta toliau:

- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, rekomenduojama dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).
- GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai pirmąsias tris savaites reikia skirti po 15 mg du kartus per parą.
Po to, kai rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, jei paciento kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvarstyti dozės sumažinimą nuo 20 mg iki 15 mg vieną kartą per parą. Rekomendacijos vartoti 15 mg dozę yra paremtos farmakokinetiniu modeliavimu, bet kliniškai toks dozavimas nėra ištirtas (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).
Kai rekomenduojama dozė yra 10 mg vieną kartą per parą, rekomenduojamos dozės koreguoti nereikia.

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

Vaikų populiacija

- Vaikai ir paaugliai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis 50-80 ml/min./1,73 m²): remiantis suaugusių pacientų duomenimis ir ribotais vaikų pacientų duomenimis, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).
- Vaikai ir paaugliai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min./1,73 m²): Rivaroxaban Accord vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Rivaroxaban Accord negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požimiui reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant ciroze sergančius pacientus (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Kūno svoris

Suaugusiems dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Dozė vaikams ir paaugliams apskaičiuojama pagal kūno svorį.

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Rivaroxaban Accord vartojimas gali būti pradedamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoagulantais, gydymas Rivaroxaban Accord turi būti pradedamas mažiausiai 4 valandas prieš kardioversiją, siekiant užtikrinti tinkamą antikoaguliacinį poveikį (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Prieš kardioversiją kiekvienam pacientui turi būti gautas patvirtinimas, kad pacientas vartojo Rivaroxaban Accord, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoagulantų vartojimo rekomendacijų gaires.

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stento įvedimu

Patirtis, papildant gydymą P2Y₁₂ inhibitoriumi skiriant sumažintą rivaroksabano 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba rivaroksabano 10 mg dozę vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas [kreatinino klirensas 30–49 ml/min]) ir sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems reikalingas gydymas geriamaisiais antikoaguliantais ir atliekama PKI su stento įvedimu, yra ribota. Toks gydymas rekomenduojamas daugiausia 12 mėnesių po PKI su stento įvedimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Rivaroxaban Accord saugumas ir veiksmingumas neištirti vaikams nuo 0 iki < 18 metų amžiaus insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos, kai pacientams yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, indikacijai. Duomenų nėra, todėl Rivaroxaban Accord nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika.

Vartojimo metodas

Suaugusieji

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Tablečių traiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Rivaroxaban Accord, tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre, ir suvartoti per burną. Pavartojus susmulkintą Rivaroxaban Accord 15 mg arba 20 mg plėvele dengtų tablečių, reikia nedelsiant pavalgyti.

Susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę galima vartoti ir per skrandžio vamzdelį (žr. 5.2 ir 6.6 skyrių).

Vaikai ir paaugliai, sveriantys daugiau nei 50 kg

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

Pacientui reikia patarti nuryti tabletę su skysčiu. Taip pat turėtų būti vartojamas kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia gerti maždaug 24 valandų intervalais.

Jei pacientas gavęs dozę nedelsdamas ją išspjauna arba per 30 minučių išvemė vaistą, reikia skirti naują dozę. Tačiau jei pacientas vemė praėjus daugiau nei 30 minučių po vaisto vartojimo, naujos dozės negalima vartoti, kitą dozę reikia vartoti pagal numatytą tvarką.

Tabletės negalima atskelti, norint gauti tam tikrą tabletės dozę.

Tablečių sutraiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia skirti kitų rinkoje esančių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rivaroksabano ir kurie yra granuliu geriamajai suspensijai formos.

Jeigu išrašius 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozes, nėra galimybės nedelsiant įsigyti geriamosios suspensijos, tada ją galima gauti, prieš pat vartojimą sutraiškčius 15 mg arba 20 mg tabletę, sumaišius ją su vandeniu arba obuolių tyre ir suvartojus per burną.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikiniu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai,

sukeliantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

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

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

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoagulantais praktika.

Hemoragijos rizika

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

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

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių).

Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

Vaikų populiacija

Duomenų apie CNS infekcija sergančius vaikus, sergančius smegenų venomis ir sinusų tromboze, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Prieš gydymą rivaroksabanu ir jo metu reikia atidžiai įvertinti kraujavimo riziką.

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Rivaroxaban Accord nerekomenduojama vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis $< 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), nes klinikinių duomenų nėra.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Rivaroxaban Accord nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai ir dėl to gali klinikiniu požiūriu reikšmingai padidinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje (vidutiniškai 2,6 karto), kas gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Klinikinių duomenų apie vaikus, kurie tuo pat metu gydomi stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais, nėra (žr. 4.5 skyrių).

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

Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

Vėžiu sergantys pacientai

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

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

Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

Pacientams, kuriems neseniai atliktas transkateterinis aortos vožtuvo pakeitimas (TAVP), rivaroksabanas trombozės susidarymo profilaktikos tikslu nevartotinas. Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad rivaroksabanas šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Rivaroxaban Accord šiems pacientams nerekomenduojamas.

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI su stento įvedimu

Klinikiniai duomenys gauti atlikus intervencinį tyrimą, kurio pagrindinis tikslas – įvertinti saugumą pacientams, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu ir kuriems atliekama PKI su stento įvedimu. Duomenų apie veiksmingumą šiai populiacijai nepakanka (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Duomenų apie pacientus, praeityje patyrusius insultą / praeinančiuosius smegenų išemijos priepuolius (PSIP), nėra.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Rivaroxaban Accord, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neiširti.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinės epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 20 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra. Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas. Tačiau tikslus laikotarpis, per kurį pasiekiamas pakankamai mažas antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui, nėra žinomas, ir jį reikia įvertinti atsižvelgiant į tai, kiek skubi yra diagnostinė procedūra. Remiantis bendromis farmakokinetinėmis savybėmis, ketinant ištraukti epidurinį kateterį, po paskutinio rivaroksabano pavartojimo turi praeiti laikotarpis, atitinkantis mažiausiai 2 pusinės eliminacijos laikus, pvz., 18 valandų jauniems suaugusiems pacientams ir 26 valandos senyviems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Išėmus kateterį turi praeiti mažiausiai 6 valandos iki kitos rivaroksabano dozės vartojimo. Jei įvyksta trauminė punkcija, rivaroksabano skyrimas turi būti atidedamas 24 valandoms. Rivaroxaban Accord vartojantiems vaikams duomenų apie neuroksialinio kateterio įvedimo arba pašalinimo laiką nėra. Tokiais atvejais reikia nutraukti rivaroksabano vartojimą ir apsvarstyti, ar neverta skirti trumpo veikimo parenterinio antikoagulianto.

Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų arba chirurginių intervencijų

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Rivaroxaban Accord 20 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos, remiantis klinikiniu gydytojo sprendimu.

Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį.

Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Rivaroxaban Accord vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti hemoragijos riziką (žr. 5.2 skyrių).

Dermatologinės reakcijos

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

Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Toliau pateikti sąveikos duomenys buvo gauti tiriant suaugusius, ir vaistinį preparatą skiriant vaikų populiacijai reikia atsižvelgti į 4.4 skyriuje nurodytus įspėjimus.

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

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

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC padidėjimą ir 1,4 karto C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Antikoagulantai

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

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

NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

SSRI / SNRI

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

Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

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

CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminių poveikių sumažėjimas.

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

Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabano kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės arba farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo. Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4.

Laboratoriniai rodmenys

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl rivaroksabano negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rivaroksabanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69 608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose dalyvavo 488 vaikai, kurie vartojo rivaroksabano.

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

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6 097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3 997	10 mg	39 paros
Giliųjų venų trombozė (GVT), plaučių embolija (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6 790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoagulantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7 750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10 225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant arba acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidoirelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18 244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3 256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (2 lentelė) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

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

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

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

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

*** Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas.

[#] Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinami pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

Dažniai yra apibūdinami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);

labai retas ($< 1/10\,000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos suaugusiems pacientams, apie kurias pranešta III fazės klinikiniuose tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje* ir vaikams dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) ^A , trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
Nervų sistemos sutrikimai				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
Akių sutrikimai				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
Širdies sutrikimai				
	Tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipotenzija, hematoma				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas ^A , viduriavimas, vėmimas ^A	Burnos džiūvimas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^A , padidėjęs GGT aktyvumas ^A	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Galūnių skausmas ^A	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją ^B), sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį šlapalo kiekį kraujyje)				Inkstų nepakankamumas ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio užtenka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Karščiavimas ^A , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema ^A		
Tyrimai				
	Padidėjęs LDH aktyvumas ^A , padidėjęs lipazės aktyvumas ^A , padidėjęs amilazės aktyvumas ^A			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos ^A		Kraujagyslių pseudoaneurizma ^C		

A: stebėta taikant VTE profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Vaikų populiacija

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika

Saugumo vertinimas vaikams ir paaugliams yra pagrįstas saugumo duomenimis, gautais atlikus du II fazės ir vieną III fazės atvirus, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamus tyrimus su vaikais, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų. Rivaroksabano ir palyginamojo vaistinio preparato saugumo duomenys įvairiose vaikų amžiaus grupėse daugiausiai buvo panašūs. Apskritai 412 vaikų ir paauglių, gydytų rivaroksabanu, saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusių populiacijoje gautus duomenis ir nuoseklūs skirtinguose amžiaus pogrupiuose, nors vertinimo galimybė buvo ribota dėl nedidelio pacientų skaičiaus.

Vaikams, palyginti su suaugusiais pacientais, dažniau nustatytas galvos skausmas (labai dažnas, 16,7 %), karščiavimas (labai dažnas, 11,7 %), kraujavimas iš nosies (labai dažnas, 11,2 %), vėmimas (labai dažnas, 10,7%), tachikardija (dažnas, 1,5 %), padidėjęs bilirubino kiekis (dažnas, 1,5 %) ir padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (nedažnas, 0,7 %). Panašiai kaip ir suaugusių populiacijoje, 6,6 % (dažnas) paauglių merginų po menarchės pasireiškė menoragija. Kaip ir suaugusių populiacijoje po vaistinio preparato pateikimo į rinką, su vaikais atliktų klinikinių tyrimų metu buvo dažnai (4,6 %) nustatyta trombocitopenija. Vaikams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą daugiausiai buvo lengvos ir vidutinio sunkumo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus suaugusiųjų perdozavimo iki 1,960 mg atvejus. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. sk. Gydymas esant kraujavimui). Duomenų apie vaikus yra nedaug. Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja suaugusiesiems, tačiau duomenų apie supratėrapines dozes vaikams nėra. Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas suaugusiesiems, bet nėra nustatytas vaikams (žiūrėti andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką). Reikia skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po rivaroksabano perdozavimo.

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų suaugusiems. Pusinės eliminacijos laikas vaikams, kuris apskaičiuotas taikant populiacijos farmakokinetinį (popFK) modeliavimą, yra trumpesnis (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems suaugusiems ir vaikams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (angl. *prothrombin time* [PL]) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoaguliantams. Pacientams, kuriems rivaroksabano skiriama GVT bei PE gydymui ir pasikartojimo profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 2-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, svyravo nuo 17 iki 32 sekundžių, o vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 15 iki 30 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 8-16 valandų po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant po 15 mg du kartus per parą, svyravo nuo 14 iki 24 sekundžių, o vartojant 20 mg vieną kartą per parą (praėjus 18-30 valandų po tabletės pavartojimo) – nuo 13 iki 20 sekundžių.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ir rivaroksabano skiriama insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 1-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą, buvo nuo 14 iki 40 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 10 iki 50 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 16-36 valandoms po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant 20 mg vieną kartą per parą, svyravo nuo 12 iki 26 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg vieną kartą per parą – nuo 12 iki 26 sekundžių.

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

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

Vaikų populiacija

PL (nustatomas reagentu Neoplastin), DATL ir anti-Xa tyrimo (atliekant kalibruotą kiekybinį tyrimą) duomenys vaikams glaudžiai koreliuoja su plazmos koncentracija. Anti-Xa ir plazmos koncentracijos koreliacija yra linijinė, o jos nuolydis artimas 1. Gali būti individualių skirtumų, kai anti-Xa reikšmė yra didesnė arba mažesnė, palyginti su atitinkama plazmos koncentracija. Taikant gydymą rivaroksabanu klinikinėje aplinkoje, krešėjimo parametrų įprastai stebėti nereikia. Vis dėlto, jei yra klinikinių indikacijų, rivaroksabano koncentraciją $\mu\text{g/l}$ galima nustatyti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (vaikams nustatytos rivaroksabano koncentracijos plazmoje intervalus žr. 13 lentelėje 5.2 skyriuje). Vaikams atliekant anti-Xa tyrimą, skirtą kiekybiškai įvertinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje, būtina orientuotis į apatinę kiekybinio vertinimo ribą. Veiksmingumo ir saugumo reikšminių slenkstis nenustatytas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas.

Pagrindiniame dvigubai koduotame ROCKET AF tyrime, 14 264 pacientams buvo skirtas rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą (tiriamiesiems, kurių kreatinino klirensas 30-49 ml/min – 15 mg vieną kartą per parą) arba varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0). Vidutinė gydymo trukmė buvo 19 mėnesių ir bendra gydymo trukmė buvo iki 41 mėnesio.

34,9 % pacientų buvo gydyti acetilsalicilo rūgštimi, o 11,4 % buvo gydyti III klasės antiaritminiais vaistinėmis preparatais, įskaitant amjodaroną.

Rivaroksabanas buvo ne prastesnis už varfariną, vertinant bendrą insulto ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų, kaip pirminių vertinamųjų baigčių, skaičių. Protokolą atitinkančioje populiacijoje, kurioje taikytas gydymas, insultas arba sisteminė embolija pasireiškė 188 rivaroksabano vartojusiems pacientams (1,71 % per metus) ir 241 varfarino vartojusiam pacientui (2,16 % per metus) (rizikos santykis (RS) 0,79; 95 % PI, 0,66-0,96; $P < 0,001$, ne blogesnio rezultato tyrimas). Visus atsitiktinės atrankos būdu į tyrimą įtrauktus pacientus įvertinus taikant ITT (ketintų gydyti tiriamųjų analizę), pirminiai įvykiai pasireiškė 269 rivaroksabano vartojusiems pacientams (2,12 % per metus) ir 306 varfarino vartojusiems pacientams (2,42 % per metus) (rizikos santykis 0,88; 95 % PI, 0,74-1,03; $P < 0,001$, ne blogesnio rezultato tyrimas; $P = 0,117$, pranašumo tyrimas).

Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, kurie buvo tiriami hierarchine tvarka ITT analizės būdu, yra pateikti 4 lentelėje.

Varfarino grupės pacientams TNS reikšmės buvo terapiniame intervale (nuo 2,0 iki 3,0) vidutiniškai 55 % laiko (mediana 58 %; tarpkvartilinis plotis nuo 43 iki 71). Rivaroksabano poveikis centrinio TTR (laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2 iki 3) lygmenyje vienodo dydžio kvartilėse (sąveikos $P = 0,74$) nesiskyrė. Aukščiausioje kvartilėje (vertinant pagal centrą) rizikos santykis (RS) vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,74 (95 % PI, 0,49-1,12).

Svarbiausi saugumo rezultatai (didžiojo ir ne didžiojo klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose tyrimo grupėse (žr. 5 lentelę).

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti III fazės ROCKET AF tyrimo metu

Tyrimo populiacija	ITT veiksmingumo analizė pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą (15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	RS (95 % PI) p reikšmė, geresnio rezultato tyrimas
Insultas ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Insultas, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija ir kraujagyslinė mirtis	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Insultas, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija, kraujagyslinė mirtis ir miokardo infarktas	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Insultas	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Miokardo infarktas	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

5 lentelė. Saugumo rezultatai, gauti III fazės ROCKET AF tyrimo metu

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ^{a)}		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą (15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui paciento metų)	RS (95 % PI) p reikšmė
Didžiųjų ir ne didžiųjų klinikiniu požiūriu reikšmingų kraujavimų atvejai	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Didžiojo kraujavimo atvejai	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Mirtis dėl kraujavimo*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kritinis organų kraujavimas*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Kraujavimas į kaukolės vidų*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobino kritimas*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
2 ar daugiau vienetų raudonųjų kraujo kūnelių pakuočių ar viso kraujo perpylimas*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ne didžiojo klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo atvejai	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mirtis dėl bet kurios priežasties	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Saugumo populiacija, taikytas gydymas

* Nominaliai reikšmingas

Papildant III fazės ROCKET AF tyrimą, buvo atliktas perspektyvusis, vienos grupės, poregistracinis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XANTUS) su centriniu baigčių, įskaitant tromboembolinius reiškinius ir didįjį kraujavimą, vertinimu. 6 704 pacientai, kuriems pasireiškė su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, buvo įtraukti į šį tyrimą insulto ir ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos prevencijai klinikinėje praktikoje. Vidutinis balas pagal CHADS₂ skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0. XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal CHADS₂ ir HAS-BLED skales buvo atitinkamai 3,5 ir 2,8. Didžiojo kraujavimo dažnis buvo 2,1 atvejo 100-ui paciento metų. Mirtino kraujavimo dažnis – 0,2 atvejo 100-ui paciento metų ir intrakranijinio kraujavimo – 0,4 atvejo 100-ui paciento metų. Insulto arba ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų dažnis buvo 0,8 atvejo 100-ui paciento metų. Šis stebėjimas klinikinėje praktikoje atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 162 000 pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams, kuriems diagnozuotas su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas. Išeminio insulto atvejų dažnis buvo 0,70 (95 % PI 0,44-1,13) 100-ui pacientų metų. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,43 (95 % PI 0,31-0,59) intrakranijinio kraujavimo

atveju, 1,04 (95 % PI 0,65-1,66) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,41 (95 % PI 0,31-0,53) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,40 (95 % PI 0,25-0,65) kitokio kraujavimo atveju.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Perspektyvinis, randomizuotas, atviras, daugiacentris žvalgomasis tyrimas su akla vertinamąja baigtimi (X-VERT) buvo atliktas su 1 504 pacientais (kurie buvo anksčiau gydyti arba negydyti geriamaisiais antikoaguliantais), kuriems pasireiškė su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas. Atrinkti pacientai, kuriems buvo nuspręsta taikyti kardioversiją, kad palyginti rivaroksabano ir vitamino K antagonistų (VKA) poveikį kardiovaskulinių reiškinių profilaktikai (randomizuota 2:1). Buvo naudojamos transezofaginė echokardiograma (TEE) stebimos (prieš tai gydyta 1–5 dienas) arba įprastos (prieš tai gydyta mažiausiai 3 savaites) kardioversijos strategijos. Pirminio veiksmingumo įvertinimo reiškiniai (bet kokie insultai, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai, ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminė embolija, miokardo infarktas (MI) ir kardiovaskulinė mirtis) pasireiškė 5 (0,5 %) pacientams rivaroksabano grupėje (n = 978) ir 5 (1,0 %) pacientams VKA grupėje (n = 492; SR 0,50; 95 % PI 0,15–1,73; modifikuota ITT populiacija). Svarbiausias saugumo įvertinimo rezultatas (didysis kraujavimas) pasireiškė 6 (0,6 %) rivaroksabanu (n = 988) ir 4 (0,8 %) VKA (n = 499) gydytiems pacientams, (SR 0,76; 95 % PI 0,21–2,67; saugumo populiacija). Šis žvalgomasis tyrimas palygino gydymo rivaroksabanu ir VKA veiksmingumą ir saugumą taikant kardioversiją.

Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama PKI su stento įvedimu

Randomizuotame, atvirame, daugiacentriame klinikiniame tyrime (PIONEER AF–PCI), kuriame dalyvavo 2 124 pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems dėl pirminės aterosklerozinės širdies ligos atlikta PKI su stento įvedimu, buvo lyginamas dviejų rivaroksabano ir vieno VKA dozavimo režimų saugumas. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir gydyti iš viso 12 mėnesių. Pacientai, anksčiau patyrę insultą arba PSIP, nebuvo tirti.

1 grupės pacientai vartojo 15 mg rivaroksabano vieną kartą per parą (pacientai, kurių kreatinino klirensas 30–49 ml/min, vartojo 10 mg dozę vieną kartą per parą) kartu su P2Y12 inhibitoriumi. 2 grupės pacientai 1, 6 arba 12 mėnesių vartojo 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą kartu su DAT (dviguba antitrombocitine terapija, t. y. 75 mg klopidoogrelis [arba kito P2Y12 inhibitoriaus] kartu su mažų dozių acetilsalicilo rūgštimi [ASR]), o vėliau – 15 mg rivaroksabano (pacientai, kurių kreatinino klirensas 30–49 ml/min, vartojo 10 mg dozę) vieną kartą per parą kartu su mažų dozių ASR. 3 grupės pacientai 1, 6 arba 12 mėnesių vartojo pritaikytos dozės VKA kartu su DAT, o vėliau – pritaikytos dozės VKA kartu su mažų dozių ASR.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis, kliniškai reikšmingi kraujavimo reiškiniai, atitinkamai pasireiškė 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) ir 167 (24,0 %) 1 grupės, 2 grupės ir 3 grupės tiriamųjų (atitinkamai HR 0,59; 95 % PI 0,47–0,76; p < 0,001 ir HR 0,63; 95 % PI 0,50–0,80; p < 0,001). Antrinė vertinamoji baigtis (kuria sudarė kardiovaskuliniai reiškiniai: KV mirtis, MI arba insultas) atitinkamai pasireiškė 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) ir 36 (5,2 %) 1 grupės, 2 grupės ir 3 grupės tiriamųjų. Pacientams, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atlikta PKI su stento įvedimu, gydytiems pagal kiekvieną rivaroksabano dozavimo režimą, pasireiškė reikšmingai mažiau kliniškai svarbių kraujavimo reiškinių, lyginant su pacientais, gydytais pagal VKA režimą.

Pagrindinis PIONEER AF–PCI klinikinio tyrimo tikslas – saugumo įvertinimas. Duomenų apie veiksmingumą (įskaitant tromboembolinius reiškinius) šiai populiacijai nepakanka.

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą, skiriant pradinį ir tęstinį ūminės GVT bei PE gydymą ir pasikartojimo profilaktiką.

Keturiuose atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (*Einstein GVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extention* ir *Einstein Choice*) buvo tirta daugiau nei 12 800 pacientų ir atlikta iš anksto numatyta jungtinė *Einstein GVT* ir *Einstein PE* analizė. Bendra jungtinio gydymo trukmė visuose tyrimuose buvo iki 21 mėnesio.

Einstein GVT tyrime vertintas GVT gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika ir tirti 3 449 pacientai, sergantys ūmine GVT (pacientai, kuriems buvo simptominė PE, buvo pašalinti iš tyrimo). Gydymas truko 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Pradinio ūminės GVT 3 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu du kartus per parą buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano. Po to buvo skiriama 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4 832 ūmine PE sergantiems pacientams buvo taikomas PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Gydymo trukmė buvo 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Ūminės PE gydymui pirmąsias tris savaites buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, vėliau – 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein GVT ir *Einstein PE* tyrimuose palyginamajam gydymui mažiausiai 5 paras derinyje su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą ($\geq 2,0$). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

Einstein Extension tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebo.

Einstein DVT, PE ir *Extension* tyrimuose taikyti tie patys iš anksto numatyti pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai. Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma. Antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT, nemirtinos PE ir mirties dėl bet kokios priežasties atvejų suma.

Tyrime *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3 396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoaguliantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoaguliantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). Kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir kartą per parą po 10 mg vartojamas rivaroksabanas buvo lyginami su 100 mg acetilsalicilo rūgšties, vartojamos vieną kartą per parą.

Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma.

Einstein GVT tyrime (žr. 6 lentelę) rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksapariną / VKA ($p < 0,0001$ (ne blogesnio rezultato tyrimas); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 ((95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė $p = 0,027$) rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikinį požiūriu reikšmingų nedidžiųjų kraujavimo atvejų dažnis) ir antrinio saugumo rezultatai (didžiojo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose gydymo grupėse.

6 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein* GVT tyrimo metu

Tyrimo populiacija	3 449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1 731	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1 718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites, po to skiriama 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną mažiausiai 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo)

Einstein PE tyrimo metu (žr. 7 lentelę), vertinant pirminio veiksmingumo rezultatus, nustatyta, kad rivaroksabanas buvo ne prastesnis už enoksapariną / VKA ($p = 0,0026$) (ne blogesnio rezultato tyrimas); rizikos santykis (RS): 1,123 (0,749-1,684)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,849 (95 % PI: 0,633-1,139), nominali p reikšmė $p = 0,275$). TNS reikšmės vidutiniškai 63 % laiko išliko terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 215 dienų, ir atitinkamai 57 %, 62 % bei 65 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $p = 0,082$). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

Tiriant pirminius saugumo rezultatus (didžiojo arba klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano gydymo grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu enoksapariną / VKA gydymo grupėje (11,4 % (274/2405)). Tiriant antrinius saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo mažesnis (1,1 % (26/2412)) negu enoksapariną / VKA grupėje (2,2 % (52/2405)), RS esant 0,493 (95 % PI: 0,308-0,789).

7 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein* PE tyrimo metu

Tyrimo populiacija	4 832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 419	Enoksaparinas / VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 413
Simptominė pasikartojanti VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)

Simptominė pasikartojanti GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptominė PE ir GVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama 20 mg vieną kartą per parą.
b) Enoksaparino ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.
* $p < 0,0026$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 1,123 (0,749-1,684).

Buvo atlikta iš anksto specifikuota jungtinė *Einstein* GVT ir PE tyrimų rezultatų analizė (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti atlikus jungtinę III fazės *Einstein* GVT ir *Einstein* PE tyrimų analizę

Tyrimo populiacija	8 281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 150	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 131
Simptominė pasikartojanti VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptominė pasikartojanti PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptominė PE ir GVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama 20 mg vieną kartą per parą.
b) Enoksaparino ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.
* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 1,75); RS: 0,886 (0,661-1,186).

Atlikus jungtinę analizę, buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė $p = 0,0244$).

Einstein Extention tyrime (žr. 9 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnę atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebo.

9 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Extention* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	1 197 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

* $p < 0,0001$ (pranašumas), RS: 0,185 (0,087-0,393)

Tyrimo *Einstein Choice* metu (žr. 10 lentelę), vertinant pirminius veiksmingumo rezultatus, 20 mg ir 10 mg rivaroksabano dozės buvo pranašesnės už 100 mg acetilsalicilo rūgšties dozę. Pacientų, kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

10 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Choice* tyrimu

Tyrimo populiacija	3 396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg kartą per parą N=1 107	Rivaroksabanas 10 mg kartą per parą N=1 127	ASR 100 mg kartą per parą N=1 131
Gydymo trukmės mediana [tarpkvartilinis plotis]	349 [189-362] dienos	353 [190-362] dienos	350 [186-362] dienos
Simptominė pasikartojanti VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptominė pasikartojanti PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptominė pasikartojanti VTE, MI, insultas arba ne CNS sisteminė embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per

parą; RS = 0,34 (0,20-0,59).

** p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,26 (0,14-0,47).

+ Rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominali reikšmė).

++ Rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominali reikšmė).

Papildant III fazės EINSTEIN programą, buvo atliktas perspektyvusis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XALIA) su centriniu baigčių, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5 142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartinė antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabano, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau nepaisant to liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS-iai, lyginant rivaroksabaną su standartinė terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40-1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54-1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24-1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta GVT ir PE gydymui arba profilaktikai. Simptominių / kliniškai akivaizdžių VTE / tromboembolinių reiškinių, dėl kurių prireikė hospitalizacijos, atvejų dažnis 100-ui pacientų metų svyravo nuo 0,64 (95 % PI 0,40-0,97) Jungtinėje Karalystėje iki 2,30 (95 % PI 2,11-2,51) Vokietijoje. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,31 (95 % PI 0,23-0,42) intrakranijinio kraujavimo atveju, 0,89 (95 % PI 0,67-1,17) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,44 (95 % PI 0,26-0,74) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,41 (95 % PI 0,31-0,54) kitokio kraujavimo atveju.

Vaikų populiacija

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams

6 atvirų, daugiacentrių, su vaikais atliktų tyrimų metu iš viso buvo tiriami 727 vaikai, sergantys patvirtinta ūmine VTE, iš kurių 528 vartojo rivaroksabaną. Kaip buvo patvirtinta III fazės tyrimu, vaikams, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų, taikant pagal kūno svorį parinktą dozavimą, buvo pasiekta rivaroksabano ekspozicija, panaši į stebimą suaugusiems pacientams, vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

III fazės tyrimas EINSTEIN Junior buvo atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas, atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 500 vaikų (nuo gimimo iki < 18 metų amžiaus), sergančių patvirtinta ūmine VTE.

276 vaikai buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, 101 vaikas nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, 69 vaikai nuo 2 iki < 6 metų amžiaus ir 54 vaikai < 2 metų amžiaus.

Pirmąkart pasireiškusi VTE buvo klasifikuojama kaip su centrinės venos kateteriu susijusi VTE (CVK-VTE; 90/335 pacientų rivaroksabano grupėje, 37/165 pacientai lyginamojoje grupėje), galvos smegenų venos ir sinuso trombozė (GSVST, 74/335 pacientai rivaroksabano grupėje, 43/165 pacientai lyginamojoje grupėje) ir visi kiti reiškiniai, įskaitant GVT ir PE (ne-CVK-VTE; 171/335 pacientas rivaroksabano grupėje, 85/165 pacientai lyginamojoje grupėje). Vaikams nuo 12 iki < 18 metų amžiaus dažniausia pirmąkart pasireiškusi trombozė buvo ne-CVK-VTE, kuri nustatyta 211 (76,4 %); vaikams nuo 6 iki < 12 metų amžiaus ir nuo 2 iki < 6 metų amžiaus tai buvo GSVST, kuri nustatyta atitinkamai 48 (47,5 %) ir 35 (50,7 %), o < 2 metų amžiaus vaikams tai buvo CVK-VTE, kuri nustatyta 37 (68,5 %). Rivaroksabano grupėje nebuvo < 6 mėnesių amžiaus vaikų, sergančių GSVST. 22-iems iš GSVST sergančių pacientų buvo nustatyta CNS infekcija (13 pacientų rivaroksabano grupėje ir 9 pacientai lyginamojoje grupėje). 438 (87,6 %) vaikams VTE išprovokavo nuolatiniai, laikini arba ir nuolatiniai, ir laikini rizikos

veiksniai.

Pacientams ne trumpiau kaip 5 dienas buvo taikytas pradinis gydymas, skiriant terapines NFH, MMMH arba fondaparinuxo dozes, ir tada jie buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu 2:1 santykiu, kad pagrindinį tyrimo gydymo laikotarpį, kuris truko 3 mėnesius (< 2 metų vaikams, sergantiems CVK-VTE, 1 mėnesį), vartotų pagal kūno svorį dozuojamą rivaroksabaną arba palyginamuosius vaistinius preparatus (heparinus, VKA). Jei buvo kliniškai tikslinga, baigiantis pagrindinio tyrimo gydymo laikotarpiui, buvo pakartoti diagnostiniai vaizdo atkūrimo tyrimai, atlikti dar tyrimo pradžioje. Šiuo momentu buvo galima nutraukti tyrimo gydymą arba tyrėjo nuožiūra tęsti iš viso iki 12 mėnesių (< 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems CVK-VTE, iki 3 mėnesių).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo simptominė pasikartojanti VTE. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo sudaryta iš didžiojo kraujavimo ir klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo (KRNDK). Visas veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis centriniu būdu patvirtino nepriklausomas komitetas, kuris negalėjo žinoti pacientams taikyto gydymo.

Veiksmingumo ir saugumo rezultatai yra nurodyti toliau pateiktose 11 ir 12 lentelėse.

Rivaroksabano grupėje pasikartojanti VTE nustatyta 4-iems iš 335 pacientų, o lyginamojoje grupėje – 5-iems iš 165 pacientų. Didžiojo kraujavimo ir KRNDK sudėtiniai reiškiniai nustatyti 10-iai iš 329 pacientų (3 %), gydytų rivaroksabanu, ir 3-ims iš 162 pacientų (1,9 %), gydytų palyginamuoju vaistiniu preparatu. Su grynąja klinike nauda siejami reiškiniai (simptominės pasikartojančios VTE plius didžiojo kraujavimo reiškiniai) rivaroksabano grupėje nustatyti 4-iems iš 335 pacientų, o lyginamojoje grupėje 7-iems iš 165 pacientų. Pakartojus vaizdo atkūrimo tyrimus, normalus vaizdas išnykus trombam gautas 128-iems iš 335 pacientų, gydytų rivaroksabanu, ir 43-ims iš 165 lyginamosios grupės pacientų. Šie duomenys apytikriai yra panašūs visose amžiaus grupėse. 119-ai (36,2%) vaikų pasireiškė bet koks dėl gydymo atsirandantis kraujavimas rivaroksabano grupėje ir 45-iems (27,8%) vaikams – lyginamojoje grupėje.

11 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje

Reiškinys	Rivaroksabanas N=335*	Palyginamasis vaistinis preparatas N=165*
Pasikartojanti VTE (pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas, nustatytas kartojant vaizdo	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas + jokių pokyčių kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Normalus vaizdas, kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	128 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% – 33,0%)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)
Mirtina arba ne mirtina plaučių embolija	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

*VAG = visa analizės grupė, visi vaikai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu

12 lentelė. Saugumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje

	Rivaroksabanas N=329*	Palyginamasis vaistinis preparatas N=162*
Sudėtiniai reiškiniai: didysis kraujavimas + KRNDK	10	3

(pirminė saugumo vertinamoji baigtis)	(3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	(1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Didysis kraujavimas	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Bet koks dėl gydymo atsirandantis kraujavimas	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAG = saugumo analizės grupė, visi vaikai, kurie buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir suvartojo bent 1 tiriamųjų vaistinių preparatų dozę

VTE sergančių vaikų populiacijoje ir GVT ir (arba) PE sergančių suaugusių populiacijoje rivaroksabano veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo daugiausiai panašūs, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė bet koks kraujavimas, dalis vaikų VTE populiacijoje buvo didesnė, palyginti su GVT ir (arba) PE suaugusiųjų populiacija.

Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra rivaroksabano, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant tromboembolijos reiškinius. Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra rivaroksabano, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tromboembolijos reiškinių profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Toliau pateikta informacija yra pagrįsta suaugusių duomenimis.

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) susidaro praėjus 2-4 val. po tabletės pavartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, yra didelis (80-100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgius. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar $C_{\max}$ nepakinta.

20 mg tabletę vartojant nevalgius, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgius, kas rodo beveik visišką absorbciją ir didelį geriamojo preparato biologinį prieinamumą. Rivaroksabano 15 mg ir 20 mg reikia vartoti valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą nevalgius. Pavalgius rivaroksabano 10 mg, 15 mg ir 20 mg tablečių farmakokinetika buvo proporcinga dozei. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę.

Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV%), svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

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

20 mg rivaroksabano tabletė, kuri suvartojama per burną, ją sutraiščius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir C_{max}), palyginti su nepadalyta tablete, buvo panašūs. Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

Vaikų populiacija

Rivaroksabano tabletes arba geriamąją suspensiją vaikai vartojo maitinimo arba valgio metu arba netrukus po to ir kartu su įprastu skysčio kiekiu, kad būtų užtikrintas patikimas dozavimas. Kaip ir suaugusiems, tablečių arba granulių geriamajai suspensijai pavidalu išgertas rivaroksabanas vaikams yra lengvai absorbuojamas. Absorbcijos greičio ir absorbcijos laipsnio skirtumų, vartojant tabletes arba granules geriamajai suspensijai, nenustatyta. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra, taigi absoliutus biologinis jo prieinamumas vaikams nežinomas. Nustatyta, kad didinant dozes (mg/kg kūno svorio) santykinis biologinis prieinamumas mažėja, ir tai leidžia manyti, kad didesnių dozių absorbcija yra ribota, net kai vaistinio preparato vartojama valgio metu. Rivaroksabano 15 mg tabletes reikia vartoti maitinimo arba valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

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

Vaikų populiacija

Vaikams specifinių rivaroksabano jungimosi su plazmos baltymais duomenų nėra. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra. Taikant populiacijos farmakokinetikos modeliavimą, vaikams (nuo 0 iki < 18 metų amžiaus) apskaičiuotas V_{ss} , išgėrus rivaroksabano, priklauso nuo kūno svorio, jį apibūdina alometrinė funkcija ir, jei tiriamojo asmens kūno svoris yra 82,8 kg, V_{ss} vidurkis siekia 113 l.

Biotransformacija ir eliminacija

Suaugusiems maždaug 2/3 paskirtos rivaroksabano dozės metaboliškai suardoma ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 skirtos dozės šalinama nepakitusia veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu.

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

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabanas gali būti priskiriamas prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozė suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Išgėrus eliminacija yra ribojama dėl absorbcijos greičio. Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims yra nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

Vaikų populiacija

Vaikams specifinių metabolizmo duomenų nėra. Farmakokinetikos duomenų, rivaroksabano suleidus vaikams į veną, nėra. Taikant populiacijos farmakokinetikos modeliavimą, vaikams (nuo 0 iki < 18 metų amžiaus) apskaičiuotas klirensas (CL), išgėrus rivaroksabano, priklauso nuo kūno svorio, jį apibūdina alometrinė funkcija ir, jei tiriamojo asmens kūno svoris yra 82,8 kg, CL vidurkis

siekia 8 l/val. Mažėjant amžiui, pusinių eliminacijos laikų ($t_{1/2}$) geometrinio vidurkio reikšmės, apskaičiuotos taikant farmakokinetikos modeliavimą, mažėja, ir jos svyruoja nuo 4,2 val. paaugliams iki maždaug 3 val. 2-12 metų vaikams ir iki 1,9 val. bei 1,6 val. atitinkamai 0,5-2 metų ir jaunesniems kaip 0,5 metų amžiaus vaikams.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Klinikiniu požiūriu reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp suaugusių vyrų ir moterų nustatyta nebuvo. Taikant tiriamąją analizę, reikšmingų rivaroksabano ekspozicijos skirtumų tarp berniukų ir mergaičių nenustatyta.

Senyvi pacientai

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

Skirtingas svoris

Suaugusiems svorio kraštutinumai (< 50 kg arba > 120 kg) turėjo tik mažai įtakos rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

Vaikams rivaroksabanas dozuojamas pagal kūno svorį. Taikant tiriamąją analizę, reikšmingos nepakankamo svorio ar nutukimo įtakos rivaroksabano ekspozicijai vaikams nenustatyta.

Etniniai skirtumai

Atsižvelgiant į rivaroksabano farmakokinetiką ir farmakodinamiką, kliniškai reikšmingų skirtumų tarp baltųjų, afroamerikiečių, ispanų, japonų ar kinų etninių grupių suaugusių pacientų nustatyta nebuvo. Taikant tiriamąją analizę, reikšmingų rivaroksabano ekspozicijos skirtumų tarp japonų, kinų arba azijiečių (ne japonų ir ne kinų) etninių grupių vaikų, palyginti su atitinkama bendra vaikų populiacija, nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Ciroze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child Pugh*), buvo stebimi tik nedideli rivaroksabano farmakokinetikos pakitimai (vidutiniškai 1,2 karto padidėjęs rivaroksabano AUC), beveik palyginami su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Giroze sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), rivaroksabano vidutinis AUC buvo žymiai padidėjęs 2,3 karto, palyginti su sveikų savanorių. Laisvas AUC padidėjo 2,6 karto. Šių pacientų rivaroksabano eliminacija taip pat buvo susilpnėjusi, panašiai kaip ir pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

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

Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems rivaroksabano koncentracijos padidėjimas koreliavo su inkstų funkcijos susilpnėjimu vertinant kreatinino klirenso tyrimus. Asmenims, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–49 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, rivaroksabano koncentracija plazmoje (AUC) buvo atitinkamai 1,4, 1,5 ir 1,6 karto padidėjusi. Atitinkamai buvo ryškesnis farmakodinaminio poveikio sustiprėjimas. Asmenims, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bendras Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,5, 1,9 ir 2,0 karto, palyginti su sveikais savanoriais; PL pailgėjimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,3, 2,2 ir 2,4 karto. Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min, nėra.

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

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

1 metų amžiaus arba vyresniems vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min./1,73 m²), klinikinių duomenų nėra.

Pacientų farmakokinetikos duomenys

Pacientams, vartojusiems 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą ūminei giliųjų venų trombozei (GVT) gydyti, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas), praėjus 2-4 val. ir maždaug 24 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 215 (22-535) ir 32 (6-239) µg/l.

Vaikams, sergantiems ūmine VTE ir vartojantiems pagal kūno svorį dozuojamą rivaroksabaną, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems pacientams, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT, koncentracijų geometriniai vidurkiai (90 % intervalas), kai mėginių paėmimo intervalai apytikriai atitinka didžiausią ir mažiausią tarp dozių susidarančią koncentraciją, apibendrinami 13 lentelėje.

13 lentelė. Rivaroksabano koncentracijos pusiausvyros sąlygomis (µg/l) statistikos suvestinė (geometrinis vidurkis (90 % intervalas)) pagal dozavimo režimą ir amžių

Laiko intervalai								
VKP	N	12 - < 18 metų	N	6 - < 12 metų				
2,5-4 val. po vartojimo	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 val. po vartojimo	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
DKP	N	6 - < 12 metų	N	2 - < 6 metų	N	0,5 - < 2 metų		
2,5-4 val. po vartojimo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NA		
10-16 val. po vartojimo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NA-NA)		
TKP	N	2 - < 6 metų	N	Nuo gimimo - < 2 metų	N	0,5 - < 2 metų	N	Nuo gimimo - < 0,5 metų
0,5-3 val. po vartojimo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 val. po vartojimo	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)

VKP = vieną kartą per parą, DKP = du kartus per parą, TKP = tris kartus per parą, NA = neapskaičiuotas

Reikšmės, mažesnės už mažiausią kiekybinio nustatymo ribą (MKNR), buvo pakeistos 1/2 MKNR, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus (MKNR = 0,5 µg/l).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

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

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus insulto ir sisteminės

embolijos profilaktikos, kai pacientams yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, indikacijai neištirti neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinių dozių toksiškumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio jaunikiams ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl didelio farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo stebėtos didesnės IgG ir IgA koncentracijos plazmoje, esant klinikiniu požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu, skiriant vaisingoms patelėms toksiškas dozes, buvo stebimas sumažėjęs palikuonių gyvybingumas.

Rivaroksabanas buvo tiriamas su žiurkių jaunikiams, pradedant 4 diena po gimimo ir taikant gydymą ne ilgiau kaip 3 mėnesius. Tyrimas parodė, kad padidėja nuo dozės nepriklausomo kraujavimo atvejų periinsuliarinėje galvos smegenų dalyje. Akivaizdžių duomenų, rodančių specifinį toksinį poveikį tiksliniams organams, nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Sutraiškytos tabletės

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 10 × 1 arba 100 × 1 tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su baltu matiniu ištinio sriegio užsukamuoju polipropileno uždoriu, turinčiu sandarų įdėklą. Pakuotės dydis yra 500 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tablečių sutraiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus sutraiškytų 15 mg arba 20 mg rivaroksabano tablečių, reikia nedelsiant taikyti enterinį maitinimą.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/040-053

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano (*rivaroxabanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20,92 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 27,90 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rivaroxaban Accord 15 mg: raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 5,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje pusėje įspausta „2“.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tamsiai raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL3“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Pradedant gydyti ūminę GVT arba PE, pirmąsias tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą; po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, sergantiems GVT arba PE, kurią išprovokavo didieji laikini rizikos veiksniai (t. y. neseniai atlikta chirurginė operacija arba trauma), reikia apsvarstyti trumpalaikį gydymą (bent 3 mėnesius). Pacientams, sergantiems išprovokuota GVT arba PE, nesusijusia su didžiaisiais laikiniais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnį gydymo trukmę.

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Rivaroxaban Accord 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti Rivaroxaban Accord 20 mg vartojimą kartą per parą.

Gydymo trukmę ir dozavimą reikia parinkti individualiai ir tik po to, kai kruopščiai įvertinamas gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykis (žr. 4.4 skyrių).

	Laikotarpis	Dozavimo režimas	Bendra paros dozė
Pasikartojančios GVT bei PE gydymas ir profilaktika	1-21 diena	po 15 mg du kartus per parą	30 mg
	Nuo 22 dienos	20 mg vieną kartą per parą	20 mg
Pasikartojančios GVT bei PE profilaktika	Užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą	10 mg vieną kartą per parą arba 20 mg vieną kartą per parą	10 mg arba 20 mg

Rivaroxaban Accord pakuotė gydymui pradėti keturioms savaitėms skirta pacientams, kuriems, pradėdant nuo 22 vaistinio preparato vartojimo paros, keisis dozavimas iš po 15 mg du kartus per parą į 20 mg vieną kartą per parą (žr. 6.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems nuspręsta skirti 15 mg vaistinio preparato vieną kartą per parą nuo 22 vaistinio preparato vartojimo paros, tiekiamos pakuotės, kurių sudėtyje yra tik 15 mg plėvele dengtos tabletės (žr. dozavimo nurodymus skyriuje „Ypatingos populiacijos“ žemiau).

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vartojama po 15 mg du kartus per parą (1-21 parą), jis turi nedelsdamas tai padaryti, užtikrindamas, kad per parą suvartotos 30 mg rivaroksabano dozės. Tokiu atveju gali prireikti suvartoti dvi 15 mg tabletes iš karto. Kitą parą pacientas turi toliau vartoti po 15 mg du kartus per parą, kaip rekomenduojama.

Jei pacientas pamiršo pavartoti Rivaroxaban Accord dozę gydymo laikotarpiu, kai vaistinio preparato vartojama vieną kartą per parą, jis turi nedelsdamas tai padaryti, o kitą dieną toliau vartoti vaistinį preparatą vieną kartą per parą, kaip rekomenduojama. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią parą norint kompensuoti praleistą dozę.

Vitamins K antagonistų (VKA) keitimas rivaroksabanu

Pacientams, kurie gydomi nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą rivaroksabanu pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalised ratio [INR]*) yra $\leq 2,5$.

Gydymą VKA keičiant gydymu rivaroksabanu, pradėjus vartoti rivaroksabaną, TNS rodiklis bus klaidingai padidėjęs. TNS netinka vertinti rivaroksabano antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabano keitimas vitamino K antagonistais (VKA)

Keičiant gydymą rivaroksabanu gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoagulantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad rivaroksabanas gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas rivaroksabanu keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus $\geq 2,0$. Pirmąsias dvi gydymo keitimo paros reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir rivaroksabaną, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės rivaroksabano dozės, prieš vartojant kitą rivaroksabano dozę. Nutraukus Rivaroxaban Accord vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas rivaroksabanu

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite rivaroksabaną, likus 0-2 val. iki to laiko, kai pagal numatytą dozavimo režimą turi būti vartojamas parenterinis vaistinis preparatas (pvz., mažos molekulinės masės heparinas), arba

tuo metu, kai nutraukiamas nuolatinis parenterinio vaistinio preparato (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino) vartojimas.

Rivaroksabano keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais

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

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min) arba sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, dozuoti patariama taip, kaip pateikta toliau:

- GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai pirmąsias tris savaites reikia skirti po 15 mg du kartus per parą.
Po to, kai rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, jei paciento kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvarstyti dozės sumažinimą nuo 20 mg iki 15 mg vieną kartą per parą. Rekomendacijos vartoti 15 mg dozę yra paremtos farmakokinetiniu modeliavimu, bet kliniškai toks dozavimas nėra ištirtas (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).
Kai rekomenduojama dozė yra 10 mg vieną kartą per parą, rekomenduojamos dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Kūno svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Vaikų populiacija

Pradinis gydymas Rivaroxaban Accord vaikams nuo 0 iki 18 metų neturi būti taikomas, nes jis sukurtas suaugusiems pacientams, o ne vaikams. .

Vartojimo metodas

Rivaroxaban Accord skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Tablečių sutraiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Rivaroxaban Accord tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė, ir suvartoti per burną. Pavartojus susmulkintą Rivaroxaban Accord 15 mg arba 20 mg plėvele dengtų tablečių, reikia nedelsiant pavalgyti. Susmulkintą tabletę galima vartoti ir per skrandžio vamzdelį (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikinio požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkliai didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeliantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

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

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

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

Hemoragijos rizika

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

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, dantenų, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant adekvatų klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjęs gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių).

Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kartu skiriant kitų vaistinių preparatų, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje, Rivaroxaban Accord reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

Vėžiu sergantys pacientai

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

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

Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant rivaroksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrūpių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2–

glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija

Gydant plaučių emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Rivaroxaban Accord, kaip alternatyvius vaistinius preparatus nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neiširti.

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinės epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra.

Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas. Tačiau tikslus laikotarpis, per kurį pasiekiamas pakankamai mažas antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui, nėra žinomas. Remiantis bendromis farmakokinetinėmis savybėmis, ketinant ištraukti epidurinį kateterį, po paskutinio rivaroksabano pavartojimo turi praeiti laikotarpis, atitinkantis mažiausiai 2 pusinės eliminacijos laikus, pvz., 18 valandų jauniems pacientams ir 26 valandos senyviems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Išėmus kateterį turi praeiti mažiausiai 6 valandos iki kitos rivaroksabano dozės vartojimo. Jei įvyksta trauminė punkcija, rivaroksabano skyrimas turi būti atidedamas 24 valandoms.

Dozavimo rekomendacijos prieš ir po invazinių procedūrų arba chirurginių intervencijų

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Rivaroxaban Accord 15 mg / Rivaroxaban Accord 20 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos, remiantis klinikinio gydytojo sprendimu.

Jeigu procedūros negalima atlikti vėliau, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį.

Po invazinės procedūros ar chirurginės intervencijos kaip įmanoma greičiau reikia atnaujinti Rivaroxaban Accord vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresnis amžius gali padidinti hemoragijos riziką (žr. 5.2 skyrių).

Dermatologinės reakcijos

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

Informacija apie pagalbines medžiagas

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai

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

Manoma, kad veikliosios medžiagos, stipriai slopinančios vieną iš rivaroksabano šalinimo kelių – CYP3A4 arba P-gp, didina rivaroksabano koncentraciją plazmoje ne taip žymiai. Pavyzdžiui, klaritromicinas (po 500 mg du kartus per parą), kuris yra laikomas stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriumi, lėmė 1,5 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC padidėjimą ir 1,4 karto C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su klaritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams. (Informaciją pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, žr. 4.4 skyriuje).

Eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą), CYP3A4 ir P-gp slopinantis vidutiniškai, lėmė 1,3 karto vidutinių rivaroksabano koncentracijos AUC ir C_{max} padidėjimą. Tikėtina, kad daugumai pacientų sąveika su eritromicinu nėra kliniškai reikšminga, tačiau ji gali būti reikšminga didelės rizikos pacientams.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas (po 500 mg tris kartus per parą) lėmė 1,8 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, eritromicinas lėmė 2,0 karto vidutinės rivaroksabano koncentracijos AUC ir 1,6 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Eritromicino ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra suminis (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Antikoagulantai

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

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

NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

Jokios klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nebuvo nustatyta, kai rivaroksabanas buvo kartu vartojamas su 500 mg acetilsalicilo rūgštimi. Kartu vartojant klopidoogrelį (300 mg įsotinimo dozė ir po jos 75 mg palaikomoji dozė) nebuvo nustatyta jokios farmakokinetinės sąveikos su rivaroksabanu (15 mg), tačiau buvo stebimas reikšmingas kraujavimo laiko pailgėjimas pacientų pogrupiui; tai nekoreliavo su trombocitų agregacija, P-selektinu arba GPIIb / IIIa receptorių kiekiais. Turi būti imamasi atsargumo priemonių, jei pacientai yra kartu gydomi nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) (įskaitant acetilsalicilo rūgštį) ir trombocitų agregacijos inhibitoriais, nes šie vaistiniai preparatai dažniausiai didina kraujavimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

SSRI / SNRI

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

Varfarinas

Keičiant gydymą vitamino K antagonistu varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0) į gydymą rivaroksabanu (20 mg) arba gydymą rivaroksabanu (20 mg) į gydymą varfarinu (TNS nuo 2,0 iki 3,0), protrombino laikas / TNS (Neoplastin) padidėjo daugiau nei iki suminės reikšmės (atskirais atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

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

CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, nustatytas maždaug 50 % vidutinio rivaroksabano AUC sumažėjimas ir kartu – farmakodinaminių poveikių sumažėjimas.

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

Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabano kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiniu požiūriu reikšmingos farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo. Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4.

Laboratoriniai rodmenys

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Rivaroksabano saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl rivaroksabano negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rivaroksabanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpinimą (dažnis: nedažni) ir svaigulį (dažnis: dažni) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia šios nepageidaujamos reakcijos, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69 608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose dalyvavo 488 vaikai, kurie vartojo rivaroksabano.

1 lentelė: tirtų pacientų skaičius, bendra paros dozė ir ilgiausia gydymo trukmė III fazės tyrimuose su suaugusiais ir vaikais

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6 097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3 997	10 mg	39 paros
Giliųjų venų trombozė (GVT), plaučių embolija (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6 790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoaguliantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7 750	20 mg	41 mėnuo

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10 225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant arba acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidoirelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18 244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3 256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (2 lentelė) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

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

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

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

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

*** Buvo taikomas selektyvus nepageidaujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas.

[#] Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rivaroksabano vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinami pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

Dažniai yra apibūdinami taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);

labai retas ($< 1/10\,000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta III fazės suaugusių klinikiniuose tyrimuose arba vaistiniam preparatui esant rinkoje* ir vaikams dviejuose II fazės tyrimuose bei dviejuose III fazės tyrimuose

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį) ^A , trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
Nervų sistemos sutrikimai				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
Akių sutrikimai				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
Širdies sutrikimai				
	Tachikardija			
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipotenzija, hematoma				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai				
Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos), virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas ^A , viduriavimas, vėmimas ^A	Burnos džiūvimas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^A , padidėjęs GGT aktyvumas ^A	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Galūnių skausmas ^A	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo

Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją ^B), sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, padidėjusį šlapalo kiekį kraujyje)				Inkstų nepakankamumas ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo, kurio užtenka hipoperfuzijai sukelti, su antikoaguliantais susijusi nefropatija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Karščiavimas ^A , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema ^A		
Tyrimai				
	Padidėjęs LDH aktyvumas ^A , padidėjęs lipazės aktyvumas ^A , padidėjęs amilazės aktyvumas ^A			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos ^A		Kraujagyslių pseudoaneurizma ^C		

A: stebėta taikant VTE profilaktiką suaugusiems pacientams, atliekant planines klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijas;

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1,960 mg atvejus. Perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. sk. Gydymas esant kraujavimui). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekiamą maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja.

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

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

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabaną, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominį gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (aneksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems pacientams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo apsvarstyti rekombinantinio VIIa faktoriaus dozės parinkimą ir titruoti, atsižvelgiant į tai, kaip gerės kraujavimo rodikliai. Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio (žr. 5.1 skyrių).

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (angl. *prothrombin time* [PL]) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoaguliantams. Pacientams, kuriems rivaroksabano skiriama GVT bei PE gydymui ir pasikartojimo profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 2-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, svyravo nuo 17 iki 32 sekundžių, o vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 15 iki 30 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 8-16 valandų po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant po 15 mg du kartus per parą, svyravo nuo 14 iki 24 sekundžių, o vartojant 20 mg vieną kartą per parą (praėjus 18-30 valandų po tabletės pavartojimo) – nuo 13 iki 20 sekundžių.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ir rivaroksabano skiriama insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 1-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu), vartojant 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą, buvo nuo 14 iki 40 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg rivaroksabano vieną kartą per parą – nuo 10 iki 50 sekundžių. Sumažėjus koncentracijai (praėjus 16-36 valandoms po tabletės pavartojimo), 5/95 procentilių, vartojant 20 mg vieną kartą per parą, svyravo nuo 12 iki 26 sekundžių, o esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ir vartojant 15 mg vieną kartą per parą – nuo 12 iki 26 sekundžių.

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

Dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL) ir *HepTest* pailgėja taip pat priklausomai nuo dozės, tačiau jie nerekomenduojami vertinant rivaroksabano farmakodinamiką. Įprastinėmis klinikinėmis sąlygomis gydant rivaroksabanu nereikia stebėti koaguliacijos parametrų.

Tačiau, esant klinikinėms indikacijoms, rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta siekiant įrodyti rivaroksabano veiksmingumą, skiriant pradinį ir tęstinį ūminės GVT bei PE gydymą ir pasikartojimo profilaktiką.

Keturiuose atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (*Einstein GVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* ir *Einstein Choice*) buvo tirta daugiau nei 12 800 pacientų ir atlikta iš anksto numatyta jungtinė *Einstein GVT* ir *Einstein PE* analizė. Bendra jungtinio gydymo trukmė visuose tyrimuose buvo iki 21 mėnesio.

Einstein GVT tyrime vertintas GVT gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika ir tirti 3 449 pacientai, sergantys ūmine GVT (pacientai, kuriems buvo simptominė PE, buvo pašalinti iš tyrimo).

Gydymas truko 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo.

Pradinio ūminės GVT 3 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu du kartus per parą buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano. Po to buvo skiriama 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4 832 ūmine PE sergantiems pacientams buvo taikomas PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika. Gydymo trukmė buvo 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo.

Ūminės PE gydymui pirmąsias tris savaites buvo skiriama po 15 mg rivaroksabano du kartus per parą, vėliau – 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą.

Einstein GVT ir *Einstein PE* tyrimuose palyginamajam gydymui mažiausiai 5 paras derinyje kartu su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą ($\geq 2,0$). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

Einstein Extension tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1 197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrimo sprendimo. Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebo.

Einstein DVT, *PE* ir *Extension* tyrimuose taikyti tie patys iš anksto numatyti pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai. Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma. Antrinio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT, nemirtinos PE ir mirties dėl bet kokios priežasties atvejų suma.

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3 396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). Kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir kartą per parą po 10 mg vartojamas rivaroksabanas buvo lyginami su 100 mg acetilsalicilo rūgšties, vartojamos vieną kartą per parą.

Pirminio veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo simptominės pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip pasikartojančios GVT ir mirtinos arba nemirtinos PE atvejų suma.

Einstein GVT tyrime (žr. 4 lentelę) rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksaparino / VKA ($p < 0,0001$ (ne blogesnio rezultato tyrimas); Rizikos santykis (RS): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 ((95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė $p = 0,027$) rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksaparino / VKA

grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikiniu požiūriu reikšmingų nedidžiųjų kraujavimo atvejų dažnis) ir antrinio saugumo rezultatai (didžiojo kraujavimo atvejų dažnis) buvo panašūs abiejose gydymo grupėse.

4 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein GVT* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	3 449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1 731	Enoksaparinas / VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1 718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites, po to skiriama 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną mažiausiai 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifišką RS 2,0); RS: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (pranašumo)

Einstein PE tyrimo metu (žr. 5 lentelę), vertinant pirminio veiksmingumo rezultatus, nustatyta, kad rivaroksabanas buvo ne prastesnis už enoksapariną / VKA ($p = 0,0026$) (ne blogesnio rezultato tyrimas); rizikos santykis: 1,123 (0,749-1,684)). Buvo nustatyta iš anksto specifiška grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,849 (95 % PI: 0,633-1,139), nominali p reikšmė $p = 0,275$). TNS reikšmės vidutiniškai 63 % laiko išliko terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 215 dienų, ir atitinkamai 57 %, 62 % bei 65 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną/VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $p = 0,082$). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

Tiriant pirminius saugumo rezultatus (didžiojo arba klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano gydymo grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu enoksapariną / VKA gydymo grupėje (11,4 % (274/2405)). Tiriant antrinius saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo mažesnis (1,1 % (26/2412)) negu enoksapariną / VKA grupėje (2,2 % (52/2405)), RS esant 0,493 (95 % PI: 0,308-0,789).

5 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein PE* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	4 832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 419	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2 413
Simptominė pasikartojanti VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptominė PE ir GVT	0	2 ($<0,1\%$)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama po 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0026$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 2,0); RS: 1,123 (0,749-1,684).

Buvo atlikta iš anksto specifikuota jungtinė *Einstein GVT* ir *PE* tyrimų rezultatų analizė (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti atlikus jungtinę III fazės *Einstein GVT* ir *Einstein PE* tyrimų analizę

Tyrimo populiacija	8 281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 150	Enoksaparinas/VKA ^{b)} 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4 131
Simptominė pasikartojanti VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptominė pasikartojanti PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptominė PE ir GVT	1 ($<0,1\%$)	2 ($<0,1\%$)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksabano po 15 mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama po 20 mg vieną kartą per parą.

b) Enoksapariną ne mažiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.

* $p < 0,0001$ (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą RS 1,75); RS: 0,886 (0,661-1,186).

Atlikus jungtinę analizę, buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio

veiksmingumo rezultatai plius didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė $p = 0,0244$).

Einstein Extention tyrime (žr. 7 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnę atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebo.

7 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Extention* tyrimo metu

Tyrimo populiacija	1 197 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas ^{a)} 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 1 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

* $p < 0,0001$ (pranašumas), RS: 0,185 (0,087-0,393)

Tyrimo *Einstein Choice* metu (žr. 8 lentelę), vertinant pirminius veiksmingumo rezultatus, 20 mg ir 10 mg rivaroksabano dozės buvo pranašesnės už 100 mg acetilsalicilo rūgšties dozę. Pacientų, kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reikšmingų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

8 lentelė. Veiksmingumo ir saugumo rezultatai, gauti III fazės *Einstein Choice* tyrimu

Tyrimo populiacija	3 396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas 20 mg kartą per parą N=1 107	Rivaroksabanas 10 mg kartą per parą N=1 127	ASR 100 mg kartą per parą N=1 131
Gydymo trukmės mediana [tarpkvartilinis plotis]	349 [189-362] dienos	353 [190-362] dienos	350 [186-362] dienos
Simptominė pasikartojanti VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptominė pasikartojanti PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptominė pasikartojanti VTE, MI, insultas arba ne CNS sisteminė embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,34 (0,20-0,59).

** $p < 0,001$ (pranašumas), rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,26 (0,14-0,47).

⁺ Rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominali reikšmė).

⁺⁺ Rivaroksabano 10 mg kartą per parą, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominali reikšmė).

Papildant III fazės EINSTEIN programą, buvo atliktas perspektyvusis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XALIA) su centriniu baigčių, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5 142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartine antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabano, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau nepaisant to liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS-iai, lyginant rivaroksabaną su standartine terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40–1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54–1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24–1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, metu rivaroksabano buvo paskirta GVT ir PE gydymui arba profilaktikai. Simptominių / kliniškai akivaizdžių VTE / tromboembolinių reiškinių, dėl kurių prireikė hospitalizacijos, atvejų dažnis 100-ui pacientų metų svyravo nuo 0,64 (95 % PI 0,40-0,97) Jungtinėje Karalystėje iki 2,30 (95 % PI 2,11-2,51) Vokietijoje. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,31 (95 % PI 0,23-0,42) intrakranijinio kraujavimo

atveju, 0,89 (95 % PI 0,67-1,17) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,44 (95 % PI 0,26-0,74) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,41 (95 % PI 0,31-0,54) kitokio kraujavimo atveju.

Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

Vaikų populiacija

Pradinis gydymas Rivaroxaban Accord vaikams nuo 0 iki 18 metų neturi būti taikomas, nes jis sukurtas suaugusiems pacientams, o ne vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Rivaroksabanas yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) susidaro praėjus 2–4 val. po tabletės pavartojimo.

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, yra didelis (80–100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgius. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar $C_{\max}$ nepakinta.

20 mg tabletę vartojant nevalgius, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgius, kas rodo beveik visišką absorbciją ir didelį geriamojo preparato biologinį prieinamumą. Rivaroksabano 15 mg ir 20 mg reikia vartoti valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą nevalgius. Pavalgius rivaroksabano 10 mg, 15 mg ir 20 mg tablečių farmakokinetika buvo proporcinga dozei. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę.

Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV %), svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

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

20 mg rivaroksabano tabletės, kuri suvartojama per burną, ją sutraiškius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje ir supylus per skrandžio vamzdelį, po to gaunant skysto maisto, biologinis prieinamumas (AUC ir $C_{\max}$), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašūs. Žinant, kad rivaroksabano farmakokinetinės savybės yra nuspėjamos ir proporcingos dozei, tikėtina, kad šiame tyrime gauti biologinio prieinamumo rezultatai tinka ir mažesnėms rivaroksabano dozėms.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija ir eliminacija

Maždaug 2/3 paskirtos rivaroksabano dozės metaboliškai suardoma ir pusė to kiekio yra pašalinama per inkstus, o pusė su išmatomis. Likusi 1/3 skirtos dozės šalinama nepakitusia veikliosios medžiagos forma su šlapimu tiesioginės ekskrecijos per inkstus būdu, daugiausiai aktyvios inkstų sekrecijos būdu. Rivaroksabanas yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4, CYP2J2 ir nuo CYP nepriklausomais mechanizmais. Morfolinono dalies oksidacinis irimas ir amido jungčių hidrolizė yra pagrindinės biotransformacijos sritys. Remiantis *in vitro* tyrimais, rivaroksabanas yra P-gp (P-glikoproteino) ir Bcrp (krūties vėžio atsparumo baltymas) pernašų baltymų substratas.

Nepakitęs rivaroksabanas yra svarbiausias darinys žmogaus plazmoje, svarbių ar aktyvių cirkuliuojančių metabolitų nėra. Sisteminis klirensas yra apie 10 l/val., dėl to rivaroksabanas gali būti priskiriamas prie mažo klirenso medžiagų. 1 mg dozę suleidus į veną, pusinės eliminacijos periodas trunka apie 4,5 valandos. Išgėrus eliminacija yra ribojama dėl absorbcijos greičio. Rivaroksabano galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas jauniems asmenims yra nuo 5 iki 9 valandų, senyviems asmenims – nuo 11 iki 13 valandų.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Klinikiniu požiūriu reikšmingų farmakokinetikos ir farmakodinamikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nustatyta nebuvo.

Senyvi pacientai

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

Skirtingas svoris

Svorio kraštutinumai (< 50 kg arba > 120 kg) turėjo tik mažai įtakos rivaroksabano plazmos koncentracijai (mažiau nei 25 %). Dozės koreguoti nereikia.

Etniniai skirtumai

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

Sutrikusi kepenų funkcija

Ciroze sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child Pugh*), buvo stebimi tik nedideli rivaroksabano farmakokinetikos pakitimai (vidutiniškai 1,2 karto padidėjęs rivaroksabano AUC), beveik palyginami su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Giroze sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), rivaroksabano vidutinis AUC buvo žymiai padidėjęs 2,3 karto, palyginti su sveikų savanorių. Laisvas AUC padidėjo 2,6 karto. Šių pacientų rivaroksabano eliminacija taip pat buvo susilpnėjusi, panašiai kaip ir pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo padidėjęs 2,6 karto, palyginti su sveikų savanorių, PL (angl. *prothrombin time*) buvo pailgėjęs panašiai - 2,1 karto. Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, buvo jautresni rivaroksabanui, todėl buvo didesnis jų FK / FD santykis tarp koncentracijos ir PL. Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Rivaroksabano koncentracijos padidėjimas koreliavo su inkstų funkcijos susilpnėjimu vertinant kreatinino klirenso tyrimus. Asmenims, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min),

vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–49 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, rivaroksabano koncentracija plazmoje (AUC) buvo atitinkamai 1,4, 1,5 ir 1,6 karto padidėjusi. Atitinkamai buvo ryškesnis farmakodinaminio poveikio sustiprėjimas.

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

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

Nerekomenduojama skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15–29 ml/min, rivaroksabaną reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų farmakokinetikos duomenys

Pacientams, vartojusiems 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą ūminei giliųjų venų trombozei (GVT) gydyti, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas), praėjus 2–4 val. ir maždaug 24 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 215 (22–535) ir 32 (6–239) µg/l.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

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

Vaikų populiacija

Pradinis gydymas Rivaroxaban Accord vaikams nuo 0 iki 18 metų neturi būti taikomas, nes jis sukurtas suaugusiems pacientams, o ne vaikams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, daugiausia pasireiškė dėl didelio farmakodinaminio rivaroksabano poveikio. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, buvo stebėtos didesnės IgG ir IgA koncentracijos plazmoje, esant klinikiniu požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinę toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu, skiriant vaisingoms patelėms toksiškas dozes, buvo stebimas sumažėjęs palikuonių gyvybingumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Sutraiškytos tabletės

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė gydymui pradėti pirmoms keturioms gydymo savaitėms:

Skaidrios PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėkluose, kuriuose yra 49 plėvelė dengtos tabletės:
42 Rivaroxaban Accord 15 mg plėvelė dengtos tabletės ir 7 Rivaroxaban Accord 20 mg plėvelė dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tablečių sutraiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus sutraiškytų 15 mg arba 20 mg rivaroksabano tablečių, reikia nedelsiant taikyti enterinį maitinimą.

7 REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039

Ispanija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/039

9 REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas į rinką vaistinį preparatą, registruotojas turi pateikti mokomąjį paketą, skirtą visiems gydytojams, kurie, tikėtina, išrašys ar naudos Rivaroxaban Accord. Šio mokomojo paketo

tikslas – padidinti žinias apie galimą kraujavimo riziką, gydant Rivaroxaban Accord, ir pateikti nurodymus, kaip valdyti šią riziką.

Gydytojo mokomajame pakete turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- preparatą išrašančiojo gydytojo vadovas;
- paciento budrumo kortelės [tekstas pateikiamas III priede].

Prieš išplatindamas mokomąjį paketą atitinkamoje teritorijoje, Išrašančiojo gydytojo vadovo turinį bei formatą ir kartu komunikacijos planą registruotojas turi suderinti su kiekvienos šalies narės nacionaline tam teisę turinčia institucija. Vaistinį preparatą išrašančiojo gydytojo vadove turi būti šios svarbiausios saugumo tezės:

- išsami informacija apie pacientų grupes, kurioms gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- dozės sumažinimo rizikos grupių pacientams rekomendacijos;
- rekomendacijos, kaip gydymą rivaroksabanu keisti kitokiu gydymu ir atvirkščiai;
- būtinybė 15 mg ir 20 mg tabletes vartoti valgio metu;
- gydymas perdozavimo atveju;
- kraujo krešėjimo tyrimų atlikimas ir jų rezultatų vertinimas;
- kad visus pacientus reikia informuoti apie:
 - kraujavimo požymius bei simptomus ir kada reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą,
 - gydymo nurodymų laikymosi svarbą,
 - būtinybę 15 mg ir 20 mg tabletes vartoti valgio metu;
 - būtinybę visada nešiotis paciento budrumo kortelę, kuri pateikiama kiekvienoje pakuotėje;
 - būtinybę informuoti sveikatos priežiūros specialistą apie Rivaroxaban Accord vartojimą, jei reikia atlikti bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą.

Kiekvienoje vaisto pakuotėje registruotojas turi pateikti paciento budrumo kortelę, kurios tekstas nurodytas III priede.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 2,5 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
196 plėvele dengtos tabletės
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/001-008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 2,5 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletės
rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ, 100 × 1 TABLEČIŲ), 2,5 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

KALENDORINĖ 14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 2,5 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletės

rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 2,5 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/009-011 (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 10 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 plėvele dengtos tabletės
10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/012-020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 10 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletės
rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ, 100 × 1 TABLEČIŲ), 10 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ 14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 10 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletės

rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 10 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/021-023 (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivaroxaban Accord 10 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, 15 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
42 plėvele dengtos tabletės
48 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/024-035

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 15 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės
rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ, 100 × 1 TABLEČIŲ), 15 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ 14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 15 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės

rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 15 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1488/036-038 (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rivaroxaban Accord 15 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, 20 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
42 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/040-050

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 20 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletės

rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ, 100 × 1 TABLEČIŲ), 20 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ 14 TABLEČIŲ LIZDINĖ, 20 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletės
rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 20 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/051-053 (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rivaroxaban Accord 20 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**KARTONO DĖŽUTĖ, PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI (42 PLĖVELE DENGTOŠ
TABLETĖS PO 15 MG IR 7 PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS PO 20 MG) (ĮSKAITANT IR
MĖLYNAJĄ LANGELĮ)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 1-ąją, 2-ąją ir 3-iąją savaitę, yra 15 mg rivaroksabano.
Kiekvienoje tamsiai raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 4-ąją savaitę, yra 20 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:
42 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano
7 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Pakuotė gydymui pradėti

Ši pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

DOZAVIMAS

1–21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare) valgio metu.

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku) valgio metu.

1–21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare) valgio metu.

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku) valgio metu.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1488/039

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS, PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI (42 PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS PO 15 MG IR 7 PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS PO 20 MG) (BE MĖLYNOJO LANCELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
plėvele dengtos tabletės
rivaroxabanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 1-ąją, 2-ąją ir 3-iąją savaitę, yra 15 mg rivaroksabano.
Kiekvienoje tamsiai raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 4-ąją savaitę, yra 20 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:
42 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano
7 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Pakuotė gydymui pradėti

Ši pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

1–21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare) valgio metu.

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku) valgio metu.

DOZAVIMAS IR DOZAVIMO SCHEMA

1–21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare).

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku).

Pradinis gydymas	Rivaroxaban Accord 15 mg du kartus per parą	Pirmąsias 3 savaites
Tęstinis gydymas	Rivaroxaban Accord 20 mg vieną kartą per parą	4 savaitę ir vėliau

Kreipkitės į gydytoją nepertraukiamo gydymo užtikrinimui.
Vartoti valgio metu.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Gydymo pradžia
15 mg
du kartus per parą
Pradžios data
1 SAVAITĖ, 2 SAVAITĖ, 3 SAVAITĖ
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 PARA

saulės simbolis
mėnulio simbolis

Dozės keitimas
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
vieną kartą per parą
vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku
Dozės keitimo data
4 SAVAITĖ
22 PARA, 23 PARA, 24 PARA, 25 PARA, 26 PARA, 27 PARA, 28 PARA

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE
--

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI, LIZDINĖ PLOKŠTELĖ DĖKLE (42 PLĖVELE
DENGTOŠ TABLETĖS PO 15 MG IR 7 PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS PO 20 MG)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 20 mg

rivaroxabanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ

Paciento budrumo kortelė

Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

Rivaroxaban Accord 10 mg (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

Rivaroxaban Accord 15 mg (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

Rivaroxaban Accord 20 mg (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

♦ Visada turėkite šią kortelę.

♦ Parodykite šią kortelę kiekvienam gydytojui arba odontologui prieš paskiriant Jums gydymą.

Aš vartoju antikoaguliantą **Rivaroxaban Accord (rivaroksabaną)**

Vardas, pavardė:

Adresas:

Gim. data:

Svoris:

Kiti vaistai / būklės:

Skubos atveju praneškite:

Gydytojo v., pavardė:

Gydytojo tel.:

Gydytojo antspaudas:

Taip pat praneškite:

Vardas, pavardė:

Telefonas:

Giminystės ryšys:

Informacija sveikatos priežiūros specialistams:

♦ TNS reikšmių nustatyti nereikia, nes tai nėra patikimas tyrimo metodas Rivaroxaban Accord antikoaguliaciniam aktyvumui įvertinti.

Ką turėčiau žinoti apie Rivaroxaban Accord?

♦ Rivaroxaban Accord suskystina kraują, o tai apsaugo nuo pavojingų kraujo krešulių susidarymo.

♦ Rivaroxaban Accord reikia vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas. Kad geriausiai apsisaugotumėte nuo kraujo krešulių susidarymo, **niekada nepraleiskite dozės**.

♦ Negalima nustoti vartoti Rivaroxaban Accord prieš tai nepasitarus su gydytoju, nes gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika.

♦ Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar ketinate pradėti vartoti kitų vaistų, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord apie tai pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.

♦ Prieš atliekant bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą, savo sveikatos priežiūros specialistui pasakykite, kad vartojate Rivaroxaban Accord.

Kada turėčiau kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą?

Vartojant kraują skystinantį vaistą Rivaroxaban Accord, svarbu žinoti, koks yra jo šalutinis poveikis. Dažniausias šalutinis poveikis yra kraujavimas. Jei žinote, kad Jums yra kraujavimo rizika, negalima

pradėti vartoti Rivaroxaban Accord, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pasireiškia tokie kraujavimo požymiai arba simptomai:

- ♦ skausmas,
- ♦ tinimas arba nemalonas jausmas,
- ♦ galvos skausmas, galvos svaigimas arba silpnumas,
- ♦ neįprastos mėlynės, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų, ilgai nepraeinantis kraujavimas įsipjovus,
- ♦ gausesnis nei įprastai mėnesinių kraujavimas arba kraujavimas iš makšties,
- ♦ kraujas šlapime, kuris gali būti rausvos arba rudos spalvos, raudonos arba juodos spalvos išmatos,
- ♦ kraujo atkosėjimas arba vėmimas krauju ar į kavos tirščius panašiu skrandžio turiniu.

Kaip vartoti Rivaroxaban Accord?

- ♦ Norint užtikrinti optimalią apsaugą, Rivaroxaban Accord
 - 2,5 mg tabletės galima vartoti valgio metu arba nevalgius;
 - 10 mg tabletės galima vartoti valgio metu arba nevalgius;
 - 15 mg tabletės reikia vartoti valgio metu;
 - 20 mg tabletės reikia vartoti valgio metu.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rivaroxaban Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord
3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas

Jums yra paskirtas Rivaroxaban Accord, nes

- Jums diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas (būklių grupė, kuriai priskiriamas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, stiprus krūtinės skausmas) ir nustatyta, kad Jums buvo padidėję tam tikri širdies sutrikimus rodantys kraujo tyrimų rodikliai. Suaugusiems pacientams Rivaroxaban Accord sumažina kito miokardo infarkto arba mirties nuo širdies ar kraujagyslių ligos riziką. Jums nebus skiriama vien tik Rivaroxaban Accord. Gydytojas Jums taip pat paskirs:
 - acetilsalicilo rūgšties arba
 - acetilsalicilo rūgšties kartu su klopidoogreliu arba tiklopidinu.

arba

- Jums diagnozuota didelė kraujo krešulio susidarymo rizika dėl vainikinių arterijų ligos arba periferinių arterijų ligos, kuri sukelia simptomus. Rivaroxaban Accord mažina kraujo krešulių susidarymo (aterotrombozinių reiškinių) riziką suaugusiems. Jums nebus skiriama vien tik Rivaroxaban Accord. Gydytojas Jums nurodys vartoti ir acetilsalicilo rūgšties.
- Kai kuriais atvejais, jeigu Rivaroxaban Accord Jums skiriamas po procedūros, kai reikia atverti susiaurėjusią arba užsikimšusią kojos arteriją kraujotakai atkurti, gydytojas gali Jums išrašyti ir klopidoogrelį, kurį trumpai reikės vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi.

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano, kuris priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuotis kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija rivaroksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis, neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu Jums nustatytas ūminis koronarinis sindromas ir anksčiau Jums buvo kraujavimas į smegenis arba kraujo krešulys smegenyse (insultas);
- jeigu sergate vainikinių arterijų liga arba periferinių arterijų liga ir anksčiau esate patyrę kraujavimą į galvos smegenis (insultą) arba per praeitą mėnesį Jums buvo užsikimšusios smulkios arterijos, kurios aprūpina krauju giliuosius galvos smegenų audinius (lakūninis insultas), arba galvos smegenyse buvo krešulys (išeminis, nelakūninis insultas);
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevertokite Rivaroxaban Accord ir pasakykite savo gydytojui.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord.

Rivaroxaban Accord negalima vartoti kartu su kitais kraujo krešėjimą mažinančiais vaistais, tokiais kaip prazugrelis arba tikagreloras (šiems vaistams nepriskiriami acetilsalicilo rūgštis ir klopidoogrelis ar tiklopidinas).

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
 - sunki inkstų liga, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
 - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord“);
 - kraujavimo sutrikimai;
 - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
 - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio rūgštis atpilama į stemplę) arba navikai, esantys skrandyje, žarnyne, lytiniuose takuose ar šlapimo takuose;
 - akių dugno kraujagyslių sutrikimai arba pažeidimai (retinopatija);
 - plaučių liga, kuria sergant bronchai yra išsiplėtę ir prisipildę pūlių (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
 - jeigu esate vyresnis nei 75 metų amžiaus;
 - jeigu sveriate mažiau kaip 60 kg;
 - sergate vainikinių arterijų liga su sunkiu simptominiu širdies nepakankamumu;
- jeigu Jums protezuoti širdies vožtuvai;
- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

- labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas;

- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
 - labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš nurodytas procedūras ar kateterio išėmimą ir po jų tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas;
 - nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei po anestezijos pajusite kojų tirpimą ar silpnumą arba žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimą, nes gali prireikti skubios pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Rivaroxaban Accord **nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims.**

Informacijos apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams nepakanka.

Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių kitų vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., flukonazolo, itraconazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), išskyrus tepamus ant odos;
 - ketokonazolo tablečių (vartojamų Kušingo sindromui, kai organizme gaminama per daug kortizolio, gydyti);
 - kai kurių vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicino, eritromicino);
 - kai kurių priešvirusinių vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);
 - kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidoirelio ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis, prazugrelis ir tikagreloras (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“));
 - vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
 - dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
 - kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali padidėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti. Jeigu gydytojas mano, kad Jums yra padidėjusi skrandžio ar žarnyno opų rizika, jis gali skirti ir profilaktinį opų gydymą.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių vaistų nuo epilepsijos (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
 - paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinio vaisto depresijai gydyti;
 - rifampicino, antibiotikų.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali sumažėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Rivaroxaban Accord ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Rivaroxaban Accord vartoti negalima. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Rivaroxaban Accord, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip būsite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Rivaroxaban Accord, gali pasireikšti svaigulys (dažnas šalutinis poveikis) arba apalpinimas (nedažnas šalutinis poveikis) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti kokius nors įrenginius ar mechanizmus negalima.

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Rekomenduojama dozė yra viena 2,5 mg tabletė du kartus per parą. Rivaroxaban Accord vartokite kasdien maždaug tuo pačiu metu (pvz., vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare). Šį vaistą galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Rivaroxaban Accord vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė. Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

Jums nebus paskirta vien tik Rivaroxaban Accord.

Gydytojas Jums pasakys, kad vartotumėte ir acetilsalicilo rūgšties. Jeigu Rivaroxaban Accord Jums skiriamas po ūminio koronarinio sindromo, gydytojas gali nurodyti vartoti tiklopidino.

Jeigu Rivaroxaban Accord Jums skiriamas po procedūros, kai reikia atverti susiaurėjusią arba užsikimšusią kojos arteriją kraujotakai atkurti, gydytojas gali Jums išrašyti ir klopidogrelį, kurį trumpai reikės vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi.

Gydytojas pasakys, kiek šių vaistų vartoti (paprastai per parą reikia vartoti 75-100 mg acetilsalicilo rūgšties arba 75-100 mg acetilsalicilo rūgšties kartu su 75 mg klopidogrelio arba standartine tiklopidino paros doze).

Kada pradėti vartoti Rivaroxaban Accord

Po ūminio koronarinio sindromo gydymą Rivaroxaban Accord reikia pradėti kuo anksčiau, stabilizavus ūminį koronarinį sindromą: per 24 valandas Jus paguldžius į ligoninę ir kai įprastai nutraukiamas parenterinis (skiriamas injekcijomis) nuo krešulių apsaugantis gydymas.

Jeigu Jums diagnozuota vainikinių arterijų liga arba periferinių arterijų liga, gydytojas Jums nurodys, kada pradėti gydymą Rivaroxaban Accord.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

Ką daryti pavartojus per didelę Rivaroxaban Accord dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Rivaroxaban Accord tablečių. Pavartojus per daug Rivaroxaban Accord, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Rivaroxaban Accord

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleidote dozę, kitą dozę vartokite įprastu metu.

Nustojus vartoti Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartokite nuolat, tiek laiko, kiek Jums paskyrė gydytojas.

Nenutraukite Rivaroxaban Accord vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, gali padidėti kito miokardo infarkto, insulto arba mirties nuo širdies ar kraujagyslių ligos rizika.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Rivaroxaban Accord, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai, tam, kad sumažinti kraujo krešulių susidarymą, Rivaroxaban Accord gali sukelti kraujavimą, galintį kelti pavojų gyvybei. Stipriai kraujuojant, gali staigiai nukristi kraujospūdis (išsivystyti šokas). Kai kuriais atvejais kraujavimas gali būti nepastebimas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

- **Kraujavimo požymiai**

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (simptomai gali būti galvos skausmas, silpnumas vienoje pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir kaklo įsitempimas.
Reikalinga rimta medicininė pagalba. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją!)
- ilgai trunkantis ar sunkus kraujavimas
- neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas, nepaaiškinamas tinimas, dusulys, krūtinės skausmas arba krūtinės angina

Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti gydymą.

- **Sunkių odos reakcijų požymiai**

- plintantis intensyvus odos išbėrimas, pūslės arba gleivinių pažeidimai, pvz., burnos arba akių (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- vaisto sukeltas išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminiai simptomai (DRESS sindromas).

Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis yra labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

- **Sunkių alerginių reakcijų požymiai**

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ir ryklės tinimas, apsunkintas rijimas, dilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

Sunkių alerginių reakcijų dažnis yra labai retas (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnas (angioneurozinė ir alerginė edema; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Visas galimų šalutinių poveikių sąrašas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio oda gali būti blyški, o Jūs galite jausti silpnumą ar dusulį;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kraujavimas iš šlapimo ir lytinių organų (įskaitant kraują šlapime ir gausų mėnesinių kraujavimą), kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežulys;

- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, kraujavimo požymiai);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą.
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitinėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- kraujavimas į raumenis;
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- odos ir akių pageltimas (gelta);
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rivaroxaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572).

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Rivaroxaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rivaroxaban Accord 2,5 mg yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL4“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

Rivaroxaban Accord plėvele dengtos tabletės supakuotos į skaidrias PVC / aliuminio lizdines plokšteles ir tiekiamos

- dėžutėmis po 28, 56, 98, 100, 168 arba 196 tablečių arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos po 10 × 1 ar 100 × 1 tablečių.

Rivaroxaban Accord plėvele dengtos tabletės tiekiamos DTPE buteliukais po 30, 90 ar 500 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rivaroxaban Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord
3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano. Jis vartojamas suaugusiems žmonėms

- po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo venose. Jūsų gydytojas Jums paskyrė šį vaistą, nes po operacijos Jums yra padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika;
- kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozės) ir plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijos) gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo kojų ir (arba) plaučių kraujagyslėse profilaktikai.

Rivaroxaban Accord priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuotis kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija rivaroksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis, neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevirtokite Rivaroxaban Accord ir pasakykite savo gydytojui.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
 - vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
 - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord“);
 - kraujavimo sutrikimai;
 - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
 - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio rūgštis atpilama į stemplę) arba navikai, esantys skrandyje, žarnyne, lytiniuose takuose ar šlapimo takuose;
 - akių dugno kraujagyslių sutrikimai arba pažeidimai (retinopatija);
 - plaučių liga, kuria sergant bronchai yra išsiplėtę ir prisipildę pūlių (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- jeigu Jums protezuoti širdies vožtuvai;
- jeigu gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus, arba Jums planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.
- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imunitinės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą;

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite gydytojui**. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

- labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas.
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
 - labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas;
 - nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei po anestezijos pajusite kojų tirpimą ar silpnumą arba žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimą, nes gali prireikti skubios pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Rivaroxaban Accord **nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims**.

Informacijos apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams nepakanka.

Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių kitų vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., flukonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), išskyrus tepamus ant odos;
 - ketokonazolo tablečių (vartojamų Kušingo sindromui, kai organizme gaminama per daug kortizolio, gydyti);
 - kai kurių vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicino, eritromicino);
 - kai kurių priešvirusinių vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);
 - kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidoogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis);
 - vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
 - dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
 - kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali padidėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra padidėjusi skrandžio ar žarnyno opų rizika, jis gali skirti ir profilaktinį opų gydymą.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių vaistų nuo epilepsijos (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
 - paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinio vaisto depresijai gydyti;
 - rifampicino, antibiotikų.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Rivaroxaban Accord ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Rivaroxaban Accord vartoti negalima. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Rivaroxaban Accord, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip busite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Rivaroxaban Accord, gali pasireikšti svaigulys (dažnas šalutinis poveikis) arba apalpinimas (nedažnas šalutinis poveikis) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti kokius nors įrenginius ar mechanizmus negalima.

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

- Po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujavimo susidarymo venose

Rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 10 mg tabletė vieną kartą per parą.

- Kraujo krešulių kojų venose bei kraujo krešulių plaučių kraujagyslėse gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo profilaktikai
Po kraujo krešulio gydymo, trukusio ne mažiau kaip 6 mėnesius, rekomenduojama dozė yra viena 10 mg tabletė kartą per parą arba viena 20 mg tabletė kartą per parą. Gydytojas Jums paskyrė Rivaroxaban Accord 10 mg kartą per parą.

Nurykite tabletę, geriausia užsigerdami vandeniu.

Rivaroxaban Accord galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Rivaroxaban Accord vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė.

Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

Kada vartoti Rivaroxaban Accord

Gerkite po vieną tabletę per parą, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.

Stenkitės vartoti tabletę tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite.

Gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

Po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo venose: pirmąją tabletę vartokite praėjus 6-10 valandų po operacijos.

Jeigu Jums atlikta didžioji klubo sąnario operacija, dažniausiai tabletės geriamos 5 savaites.

Jeigu Jums atlikta didžioji kelio sąnario operacija, dažniausiai tabletės geriamos 2 savaites.

Ką daryti pavartojus per didelę Rivaroxaban Accord dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Rivaroxaban Accord tablečių. Pavartojus per daug Rivaroxaban Accord, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Rivaroxaban Accord

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu praleidote dozę, kitą dozę vartokite įprastu metu.

Nustojus vartoti Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Rivaroxaban Accord apsaugo nuo sunkių būklių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai, tam, kad sumažinti kraujo krešulių susidarymą Rivaroxaban Accord gali sukelti kraujavimą, galintį kelti pavojų gyvybei. Stipriai kraujuojant, gali staigiai nukristi kraujospūdis (išsivystyti šokas). Kai kuriais atvejais kraujavimas gali būti nepastebimas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

- **Kraujavimo požymiai**

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (simptomai gali būti galvos skausmas, silpnumas vienoje pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir kaklo įsitempimas.

- ilgai trunkantis ar sunkus kraujavimas

- neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas, nepaaiškinamas tinimas, dusulys, krūtinės skausmas arba krūtinės angina

Gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti gydymą.

• **Sunkių odos reakcijų požymiai**

- plintantis intensyvus odos išbėrimas, pūslės arba gleivinių pažeidimai, pvz., burnos arba akių (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- vaisto sukeltas išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminiai simptomai (DRESS sindromas).

Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis yra labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

• **Sunkių alerginių reakcijų požymiai**

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ir ryklės tinimas, apsunkintas rijimas, dilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

Sunkių alerginių reakcijų dažnis yra labai retas (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnas (angioneurozinė ir alerginė edema; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Visas galimų šalutinių poveikių sąrašas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio oda gali būti blyški, o Jūs galite jausti silpnumą ar dusulį;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kraujavimas iš šlapimo ir lytinių organų (įskaitant kraują šlapime ir gausų mėnesinių kraujavimą), kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, kraujavimo požymiai);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos ir akių pageltimas (gelta);
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- kraujavimas į raumenis;
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rivaroxaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Rivaroxaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rivaroxaban Accord 10 mg yra šviesiai rausvos arba rausvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL1“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

Rivaroxaban Accord plėvele dengtos tabletės supakuotos į skaidrias PVC / aliuminio lizdines plokšteles ir tiekiamos

- dėžutėmis po 5, 10, 14, 28, 30, 98 arba 100 tablečių arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos po 10 × 1 ar 100 × 1 tablečių.

Rivaroxaban Accord plėvele dengtos tabletės tiekiamos DTPE buteliukais po 30, 90 ar 500 tablečių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rivaroxaban Accord Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės

Rivaroxaban Accord Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord
3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano. Jis vartojamas suaugusiems:

- kraujo krešulių susidarymo smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai, jeigu Jums yra nereguliaraus širdies ritmo forma, vadinama su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu;
- kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozės) ir plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijos) gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo kojų ir (arba) plaučių kraujagyslėse profilaktikai.

Rivaroxaban Accord gali vartoti vaikai ir jaunesni nei 18 metų paaugliai, kurių kūno svoris yra 30 kg ar daugiau:

- gydyti kraujo krešulius ir užkirsti kelią trombų pakartotiniam susidarymui venose ar plaučių kraujagyslėse, po mažiausiai 5 dienų pradinio gydymo leidžiant injekcinius vaistus, kurie naudojami gydyti kraujo krešulius.

Rivaroxaban Accord priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuotis kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija rivaroksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis, neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis

- gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
 - jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.
- Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevertokite Rivaroxaban Accord ir pasakykite savo gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
 - sunki inkstų liga suaugusiems ir vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga vaikams ir paaugliams, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
 - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord“);
 - kraujavimo sutrikimai;
 - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
 - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio rūgštis atpilama į stemplę) arba navikai, esantys skrandyje, žarnyne, lytiniuose takuose ar šlapimo takuose;
 - akių dugno kraujagyslių sutrikimai arba pažeidimai (retinopatija);
 - plaučių liga, kuria sergant bronchai yra išsiplėtę ir prisipildę pūlių (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- jeigu Jums protezuoti širdies vožtuvai;
- jeigu gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus, arba Jums planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių;
- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imunitinės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

- labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas.
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
 - labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš nurodytas procedūras ar kateterio išėmimą ir po jų tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas;
 - nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei po anestezijos pajusite kojų tirpimą ar silpnumą, arba žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimą, nes gali prireikti skubios pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Rivaroxaban Accord **nerekomenduojamas vartoti vaikams, kurių kūno svoris nesiekia 30 kg.** Informacijos apie Rivaroxaban Accord vartojimą vaikams ir paaugliams pagal suaugusiųjų indikacijas nepakanka.

Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių kitų vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., flukonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), išskyrus tepamus ant odos;
 - ketokonazolo tablečių (vartojamų Kušingo sindromui, kai organizme gaminama per daug kortizolio, gydyti);
 - kai kurių vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicino, eritromicino);
 - kai kurių priešvirusinių vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);
 - kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidoogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis);
 - vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
 - dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
 - kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali padidėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti. Jeigu gydytojas mano, kad Jums yra padidėjusi skrandžio ar žarnyno opų rizika, jis gali skirti ir profilaktinį opų gydymą.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių vaistų nuo epilepsijos (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
 - paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinio vaisto depresijai gydyti;
 - rifampicino, antibiotikų.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali sumažėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Rivaroxaban Accord ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Rivaroxaban Accord vartoti negalima. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Rivaroxaban Accord, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip busite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Rivaroxaban Accord, gali pasireikšti svaigulys (dažnas šalutinis poveikis) arba apalpinimas (nedažnas šalutinis poveikis) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti kokius nors įrenginius ar mechanizmus negalima.

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rivaroxaban Accord būtina vartoti valgio metu.

Nurykite tabletę (-es), geriausia užsigerdami vandeniu.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Rivaroxaban Accord vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre. Išgėrus šį mišinį, reikia nedelsiant pavalgyti. Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

Kiek vartoti

• Suaugusiesiems

- Kraujo krešulių susidarymo smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai. Rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 20 mg tabletė vieną kartą per parą. Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, dozė gali būti sumažinta iki vienos Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės vieną kartą per parą.
- Jeigu Jums reikalinga procedūra, skirta užsikimšusių širdies kraujagyslių gydymui (vadinama perkutanine koronarine intervencija – PKI su stento įvedimu), dozės sumažinimo iki vienos Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės vieną kartą per parą (arba iki vienos Rivaroxaban Accord 10 mg tabletės vieną kartą per parą, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimas), vartojant kartu su antitrombocitiniu vaistiniu preparatu, pavyzdžiui, klopidoireliu, patirtis yra ribota.
- Kraujo krešulių kojų venose bei kraujo krešulių plaučių kraujagyslėse gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo profilaktikai. Pirmąsias 3 savaites rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 15 mg tabletė du kartus per parą. Po 3 savaičių rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 20 mg tabletė kartą per parą. Po kraujo krešulio gydymo, trukusio ne mažiau kaip 6 mėnesius, gydytojas gali nuspręsti tęsti gydymą ir skirti po vieną 10 mg tabletę kartą per parą arba po vieną 20 mg tabletę kartą per parą. Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi ir Jūs vartojate po vieną Rivaroxaban Accord 20 mg tabletę kartą per parą, gydytojas gali nuspręsti po trijų savaičių sumažinti dozę iki vienos Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės vieną kartą per parą, jei kraujavimo rizika didesnė negu naujo krešulio susidarymo rizika.

• Vaikai ir paaugliai

Rivaroxaban Accord dozė priklauso nuo kūno svorio, ją apskaičiuoja gydytojas.

- Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams, kurių **kūno svoris yra nuo 30 kg iki 50 kg**, yra viena **Rivaroxaban Accord 15 mg tabletė** kartą per parą.
- Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams, kurių **kūno svoris yra 50 kg ar daugiau**, yra viena **Rivaroxaban Accord 20 mg tabletė** vieną kartą per parą.

Kiekvieną Rivaroxaban Accord dozę gerkite valgio metu su gėrimu (pvz., užsigeriant vandeniu ar sultimis). Tabletes vartokite kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku. Galbūt vertėtų naudoti žadintuvą, kuris primintų, kada vartoti vaistus.

Tėvams ar globėjams: stebėkite vaiką, kad užtikrintumėt, jog suvartojama visa dozė.

Kadangi Rivaroxaban Accord dozė priklauso nuo kūno masės, svarbu reguliariai lankytis pas gydytoją, nes keičiantis svoriui gali tekti koreguoti dozę.

Niekada Rivaroxaban Accord dozės nekoreguokite patys. Jei reikės, gydytojas koreguos dozę.

Tabletės negalima skelti per pusę, norint suvartoti dalį tabletės dozės. Jei reikalinga mažesnė dozė, vartokite kitą rinkoje esančią rivaroksabano formą, t. y. granules geriamajai suspensijai.

Vaikams ir paaugliams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia vartoti rivaroksabano granules geriamajai suspensijai.

Jei nėra geriamosios suspensijos, prieš pat vartojimą galite susmulkinti Rivaroxaban Accord tabletę ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre. Suvartojus vaistus, reikia šiek tiek pavalgyti. Jei reikia, gydytojas sutrintą Rivaroxaban Accord tabletę gali suduoti per skrandžio vamzdelį.

Išspjovus dozę arba išvėmus

- Jei nuo Rivaroxaban Accord vartojimo praėjo mažiau nei 30 minučių, suvartokite naują dozę.
- Jei nuo Rivaroxaban Accord vartojimo praėjo daugiau nei 30 minučių, naujos dozės nebevartokite. Tokiu atveju kitą Rivaroxaban Accord dozę gerkite įprastu laiku.

Kreipkitės į gydytoją, jei po Rivaroxaban Accord vartojimo pakartotinai turite išspjauti dozę ar vimdo.

Kada vartoti Rivaroxaban Accord

Gerkite tabletes (-es) kasdien, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.

Stenkitės vartoti tabletes (-es) tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite. gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

Vartokite vaistą kraujo krešulių smegenyse (insulto) ir kitose kraujagyslėse prevencijai. Jeigu Jūsų širdies ritmas turi būti normalizuotas kardioversijos procedūros metu, vartokite Rivaroxaban Accord tada, kai Jums liepia gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Rivaroxaban Accord dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Rivaroxaban Accord tablečių. Pavartojus per daug Rivaroxaban Accord, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Rivaroxaban Accord

- Suaugusieji, vaikai ir paaugliai:

- Jeigu vartojate vieną 20 mg tabletę arba vieną 15 mg tabletę vieną kartą per parą ir pamiršote ją išgerti, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip vienos tabletės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą tabletę vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną tabletę vieną kartą per parą.

- Suaugusieji:

- Jeigu vartojate po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą ir pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip dviejų 15 mg tablečių. Jeigu pamiršote pavartoti tabletę, galite vartoti dvi 15 mg tabletes tuo pačiu metu, kad suvartotumėte visą dviejų tablečių kiekį (30 mg) tą pačią dieną. Kitą dieną vartokite po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą.

Nustojus vartoti Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Rivaroxaban Accord gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Rivaroxaban Accord, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai, tam, kad sumažinti kraujo krešulių susidarymą, galintį kelti pavojų gyvybei. Stipriai kraujuojant, gali staigiai nukristi kraujospūdis (išsivystyti šokas). Kai kuriais atvejais kraujavimas gali būti nepastebimas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

• Kraujavimo požymiai

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (simptomai gali būti galvos skausmas, silpnumas vienoje pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir kaklo įsitempimas.
Reikalinga rimta medicininė pagalba. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją!)

- ilgai trunkantis ar sunkus kraujavimas
- neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas, nepaaiškinamas tinimas, dusulys, krūtinės skausmas arba krūtinės angina

• **Sunkių odos reakcijų požymiai**

- plintantis intensyvus odos išbėrimas, pūslių arba gleivinių pažeidimai, pvz., burnos arba akių (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- vaisto sukeltas išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminiai simptomai (DRESS sindromas).

Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis yra labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

• **Sunkių alerginių reakcijų požymiai**

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ir ryklės tinimas, apsunkintas rijimas, dilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

Sunkių alerginių reakcijų dažnis yra labai retas (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnas (angioneurozinė ir alerginė edema; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Visas galimų šalutinių poveikių sąrašas pasireiškiantis suaugusiems, vaikams ir paaugliams

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio oda gali būti blyški, o Jūs galite jausti silpnumą ar dusulį;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kraujavimas iš šlapimo ir lytinių organų (įskaitant kraują šlapime ir gausų mėnesinių kraujavimą), kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, kraujavimo požymiai);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;

- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos ir akių pageltimas (gelta);
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- kraujavimas į raumenis;
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoagulantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

Šalutiniai poveikiai vaikams ir paaugliams

Pastebėta, kad šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams gydytiems Rivaroxaban Accord panašus į suaugusiųjų ir dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo.

Šalutiniai poveikiai, kurie dažniau pastebėti vaikams ir paaugliams:

Labai dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas
- karščiavimas
- kraujavimas iš nosies
- pykinimas

Dažnas (gali pasireikšti 1 iš 10 asmenų)

- pagreitėjęs širdies ritmas
- kraujo tyrimai gali parodyti bilirubino (tulžies pigmento) padidėjimą
- trombocitopenija (mažas kiekis trombocitų, kurie skatina kraujo krešėjimą)
- gausus kraujavimas per mėnesines

Retas (gali pasireikšti 1 iš 100 asmenų)

- kraujo tyrimai gali parodyti tam tikrą bilirubino (tiesioginio bilirubino, tulžies pigmento) dalių padidėjimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rivaroxaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg arba 20 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Natrio laurilsulfatas (E487)

Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)

Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Rivaroxaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rivaroxaban Accord 15 mg yra raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 5,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje pusėje įspausta „2“.

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į skaidrias PVC / aliuminio lizdines plokšteles ir tiekiamos:

- dėžutėmis po 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 arba 100 tablečių arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos po 10 × 1 ar 100 × 1 tablečių.

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos DTPE buteliukais po 30, 90 ar 500 tablečių.

Rivaroxaban Accord 20 mg yra tamsiai raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL3“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į skaidrias PVC / aliuminio lizdines plokšteles ir tiekiamos:

- dėžutėmis po 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 arba 100 tablečių arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos po 10 × 1 ar 100 × 1 tablečių.

Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos DTPE buteliukais po 30, 90 ar 500 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomska 50,

95-200 Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rivaroxaban Accord 15 mg plėvele dengtos tabletės
Rivaroxaban Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotė gydymui pradėti
Netinkama vaikams
rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord
3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rivaroxaban Accord ir kam jis vartojamas

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano. Jis vartojamas suaugusiems:

- kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozės) ir plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijos) gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo kojų ir (arba) plaučių kraujagyslėse profilaktikai.

Rivaroxaban Accord priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuoti kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartoti negalima:

- jeigu yra alergija rivaroksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis, neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevertokite Rivaroxaban Accord ir pasakykite savo gydytojui.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
 - sunki inkstų liga, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
 - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord“);
 - kraujavimo sutrikimai;
 - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
 - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio rūgštis atpilama į stemplę) arba navikai, esantys skrandyje, žarnyne, lytiniuose takuose ar šlapimo takuose;
 - akių dugno kraujagyslių sutrikimai arba pažeidimai (retinopatija);
 - plaučių liga, kuria sergant bronchai yra išsiplėtę ir prisipildę pūlių (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- jeigu Jums protezuoti širdies vožtuvai;
- jeigu gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus, arba Jums planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių;
- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imunitinės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite gydytojui**. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

- labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas;
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
 - labai svarbu Rivaroxaban Accord vartoti prieš nurodytas procedūras ar kateterio išėmimą ir po jų tiksliai tuo laiku, kaip pasakė gydytojas;
 - nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei po anestezijos pajusite kojų tirpimą ar silpnumą, arba žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimą, nes gali prireikti skubios pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Rivaroxaban Accord pradinė pakuotė nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims, nes ji specialiai pritaikyta suaugusiems pacientams ir nėra tinkama vaikų ir paauglių gydymui.

Kiti vaistai ir Rivaroxaban Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- **Jeigu vartojate**
 - kai kurių kitų vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., flukonazolo, itraconazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), išskyrus tepamus ant odos;
 - ketokonazolo tablečių (vartojamų Kušingo sindromui, kai organizme gaminama per daug kortizolio, gydyti);
 - kai kurių vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicino, eritromicino);
 - kai kurių priešvirusinių vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);

- kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidoogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
- dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
- kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali padidėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti. Jeigu gydytojas mano, kad Jums yra padidėjusi skrandžio ar žarnyno opų rizika, jis gali skirti ir profilaktinį opų gydymą.

- **Jeigu vartojate**

- kai kurių vaistų nuo epilepsijos (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinio vaisto depresijai gydyti;
- rifampicino, antibiotikų.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Rivaroxaban Accord, **pasakykite savo gydytojui**, nes Rivaroxaban Accord veiksmingumas gali sumažėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Rivaroxaban Accord ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Rivaroxaban Accord vartoti negalima. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Rivaroxaban Accord, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip busite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Rivaroxaban Accord, gali pasireikšti svaigulys (dažnas šalutinis poveikis) arba apalpimas (nedažnas šalutinis poveikis) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti kokius nors įrenginius mechanizmus negalima.

Rivaroxaban Accord sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rivaroxaban Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rivaroxaban Accord būtina vartoti valgio metu.

Nurykite tabletę (-es), geriausia užsigerdami vandeniu.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Rivaroxaban Accord vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre.

Išgėrus šį mišinį, reikia nedelsiant pavalgyti.

Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti susmulkintą Rivaroxaban Accord tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

Kiek vartoti

Pirmąsias 3 savaites rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 15 mg tabletė du kartus per parą. Po 3 savaičių rekomenduojama dozė yra viena Rivaroxaban Accord 20 mg tabletė vieną kartą per parą.

Ši Rivaroxaban Accord 15 mg ir 20 mg pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

Pabaigus šią pakuotę, gydymas tęsiamas vartojant Rivaroxaban Accord 20 mg vieną kartą per parą, kaip nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali nuspręsti po trijų savaičių sumažinti dozę iki vienos Rivaroxaban Accord 15 mg tabletės vieną kartą per parą, jei kraujavimo rizika didesnė negu naujo krešulio susidarymo rizika.

Kada vartoti Rivaroxaban Accord

Gerkite tabletę (-es) kasdien, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.

Stenkitės vartoti tabletę (-es) tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

Ką daryti pavartojus per didelę Rivaroxaban Accord dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Rivaroxaban Accord tablečių. Pavartojus per daug Rivaroxaban Accord, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Rivaroxaban Accord

- Jeigu vartojate po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą ir pamiršote pavartoti tabletę, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip dviejų 15 mg tablečių. Jeigu pamiršote pavartoti dozę, galite vartoti dvi 15 mg tabletes tuo pačiu metu, kad suvartotumėte visą dviejų tablečių kiekį (30 mg) tą pačią dieną. Kitą dieną gerkite po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą.
- Jeigu vartojate vieną 20 mg tabletę kartą per parą ir pamiršote ją pavartoti, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip vienos tabletės kompensuoti praleistą dozę. Kitą tabletę vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną tabletę per parą.

Nustojus vartoti Rivaroxaban Accord

Rivaroxaban Accord vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Rivaroxaban Accord gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Rivaroxaban Accord, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai tam, kad sumažinti kraujo krešulių susidarymą, Rivaroxaban Accord gali sukelti kraujavimą, galintį kelti pavojų gyvybei. Stipriai kraujuojant, gali staigiai nukristi kraujospūdis (išsivystyti šokas). Kai kuriais atvejais kraujavimas gali būti nepastebimas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

- **Kraujavimo požymiai**
- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (simptomai gali būti galvos skausmas, silpnumas vienoje pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir kaklo įsitempimas.
Reikalinga rimta medicininė pagalba. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją!)
- ilgai trunkantis ar sunkus kraujavimas
- neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas, nepaaiškinamas tinimas, dusulys, krūtinės skausmas arba krūtinės angina

- **Sunkių odos reakcijų požymiai**

- plintantis intensyvus odos išbėrimas, pūslių arba gleivinių pažeidimai, pvz., burnos arba akių (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- vaisto sukeltas išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminiai simptomai (DRESS sindromas).

Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis yra labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

- **Sunkių alerginių reakcijų požymiai**

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ir ryklės tinimas, apsunkintas rijimas, dilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas.
- Sunkių alerginių reakcijų dažnis yra labai retas (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnas (angioneurozinė ir alerginė edema; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Visas galimų šalutinių poveikių sąrašas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio oda gali būti blyški, o Jūs galite jausti silpnumą ar dusulį;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kraujavimas iš šlapimo ir lytinių organų (įskaitant kraują šlapime ir gausų mėnesinių kraujavimą), kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- galūnių skausmas;
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, kraujavimo požymiai);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitinėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- kraujavimas į raumenis;
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- odos ir akių pageltimas (gelta);
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rivaroxaban Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Susmulkintos tabletės

Susmulkintos tabletės išlieka patvarios vandenyje ar obuolių tyrėje iki 4 valandų

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rivaroxaban Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra atitinkamai 15 mg arba 20 mg rivaroksabano.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E572).

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000 (E1521)
Hipromeliozė 2910 (nominali klampa 5,1 mPa.S) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Rivaroxaban Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rivaroxaban Accord 15 mg yra raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 5,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL“, o kitoje pusėje įspausta „2“.

Rivaroxaban Accord 20 mg yra tamsiai raudonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 6,00 mm diametro, plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje įspausta „IL3“, o kitoje pusėje lygus paviršius.

Pakuotė gydymui pradėti pirmoms 4 savaitėms: kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje gydymui pradėti pirmoms 4 savaitėms yra keturiasdešimt dvi rivaroksabano 15 mg plėvele dengtos tabletės ir septynios rivaroksabano 20 mg plėvele dengtos tabletės dėkle.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Ispanija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>