I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 10 mg rivaroksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 0,125 mg makrogolglicerolio hidroksistearato, žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperuojama plėvelė.

Šviesiai raudonos spalvos, stačiakampio formos, burnoje tirpstanti plona plėvelė. Kiekviena plėvelė yra maždaug 20 x 28 mm dydžio ir 0,080 mm storio.

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 savaičių gydymo trukmė.
- Pacientams, kuriems atliekama didžioji kelio sąnario operacija, rekomenduojama 2 savaičių gydymo trukmė.

Jei užmirštama pavartoti vaistinio preparato dozę, pacientas Svariya 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 laikinais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnę gydymo trukmę.

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

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Svariya 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.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Svariya
Pacientams, kurie gydomi nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Svariya pradėti, kai TNS yra ≤ 2,5.

Gydymą VKA keičiant gydymu Svariya, pradėjus vartoti Svariya, tarptautinio normalizuoto santykio (TNS, angl. international normalized ratio [INR]) rodiklis bus klaidingai padidėjęs. TNS netinkavertinti Svariya antikoaguliacinį aktyvumą, todėl jo tirti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Svariya keitimas vitamino K antagonistais (VKA)
Keičiant gydymą Svariya gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Svariya gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių.Pacientams, kuriems gydymas Svariya keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus ≥ 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 Svariya, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Svariya dozės, prieš vartojant kitą Svariya dozę.

Nutraukus Svariya vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne trumpiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų keitimas Svariya
Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Svariya, 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.

Svariya keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais
Pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Svariya 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 Svariya 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 vieną kartą per parą 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.

Sutrikusi kepenų funkcija
Svariya negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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
Svariya 10 mg burnoje disperguojamų plėvelių saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus neištirti.

Duomenų nėra, todėl Svariya 10 mg burnoje disperguojamų plėvelių nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems kaip 18 metų.

Vartojimo metodas
Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra skirtos vartoti per burną ir gali būti vartojamos valgant arba nevalgius, taip pat geriant vandenį arba negeriant (žr. 5.2 skyrių). Plėvelė turi ištirpti paciento burnoje, prieš ją nurijant su seilėmis.

A. Norint atidaryti paketėlį, jį reikia laikyti trumpesniąja puse į viršų, kuri pažymėta rodykle.
B. Tada paketėlį reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant abi dalis ties rodykle pažymėta vieta. Kiekvieną dalį reikia laikyti tarp nykščio ir rodomojo piršto, kiekvieną dalį laikant viena ranka.
C. Abi pakuotės pusės turi būti atplėštos priešingomis kryptimis, kol visiškai atsiskirs. Burnoje disperguojama plėvelė bus matoma ir bus ant vienos iš paketėlio pusių.
D. Burnoje disperguojamą plėvelę reikia išimti iš paketėlio sausomis rankomis ir padėti tiesiai ant liežuvio. Paciento burna turi būti tuščia. Atidarius paketėlį burnoje disperguojamą plėvelę reikia nedelsiant vartoti.

Svarbu: burnoje disperguojamos plėvelės negalima liesti drėgnomis rankomis.

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

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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, Svariya vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Svariya 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 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 Svariya VTE profilaktikai po planinės klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos, tai gali būti atliekama skiriant reguliarias medicininės paciento apžiūras, atidžiai stebint chirurginės žaizdos drenažą ir periodiškai nustatant hemoglobiną.
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, Svariya 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, Svariya reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais
Svariya 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 (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 antitrombozinai 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 refliukso liga),
- kraujagyslinė retinopatija,
- bronchektazės 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. Svariya saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad Svariya šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Svariya šiems pacientams nerekomenduojamas.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai
Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (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 antikoaguliantai, 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 embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Svariya, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Svariya 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 reiškinių 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 antikoaguliantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoaguliantai 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, Svariya 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 Svariya 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 Stivenso-Džonsono (*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, intensyviam ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

Informacija apie pagalbines medžiagas
Makrogolglicerolio hidroksistearatas gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.
Šio vaistinio preparato vienoje dozėje 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 Svariya 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.

Antikoaguliantai
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 klopidogrelio (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 vaistiniais 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 antikoaguliantų, neatmetama tikimybė, kad pacientams, kartu vartojantiems SSRI arba SNRI, dėl jų poveikio trombocitams, apie kurį buvo pranešta, gali padidėti kraujavimo rizika. Kai vykdant 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 ištirti 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 ištirti 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
Svariya 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, Svariya negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).
Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas
Svariya saugumas ir veiksmingumas žindyvėms neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Svariya 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

Svariya gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpimą (dažnis: nedažnas) ir svaigulį (dažnis: dažnas) (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 69608 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	Bendra paros dozė	Ilgiausia

	skaičius*		gydymo trukmė
Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems atliekama planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija	6097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3997	10 mg	39 paros
GVT, PE gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą 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	7750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidogrelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę

** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“) (2 lentelė). 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 rivaroksabano vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės tyrimuose su suaugusiais ir vaikais

Indikacija	Bet koks kraujavimas	Anemija
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	39,5 % pacientų	4,6 % pacientų

naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoaguliantais		
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	28 atvejai 100-ui pacientų metų	2,5 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	6,7 atvejo 100-ui pacientų metų	0,15 atvejo 100-ui pacientų metų**
	8,38 atvejo 100-ui pacientų metų#	0,74 atvejo 100-ui pacientų 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
Svariya vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinti pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

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

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė[A] (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį), 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			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazėsA aktyvumas kraujyje, padidėjęs GGTA aktyvumas	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		Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				

Galūnių skausmasA	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragijąB), 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 LDHA aktyvumas, padidėjęs lipazėsA aktyvumas, padidėjęs amilazės[A] aktyvumas			
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 Svariya 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 klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais 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 Svariya. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1960 mg atvejus. Perdozavimo atveju, pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant kraujavimui“). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekiama 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 – antitrombozinіai vaistiniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, ATC kodas – B01AF01.

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

Farmakodinaminis poveikis
Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (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 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 9500 (7050 bendro klubo sąnario pakeitimo operacijų ir 2531 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 (VKP) 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	**4541 pacientas, kuriam atlikta viso klubo sąnario pakeitimo operacija**			**2509 pacientai, kuriam atlikta viso klubo sąnario pakeitimo operacija**			**2531 pacientas, kuriam atlikta viso kelio sąnario pakeitimo operacija**		
Gydymo dozė ir trukmė po operacijos	Rivaroksaban as 10 mg VKP 35 ± 4 dienos	Enoksaparinas 40 mg vieną k/p 35 ± 4 dienos	p	Rivaroksaban as 10 mg VKP 35 ± 4 dienos	Enoksaparin as 40 mg VKP 12 ± 2 dienos	p	Rivaroksaban as 10 mg VKP 12 ± 2 dienos	Enoksaparinas 40 mg VKP 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 17413 pacientų, kuriems buvo atliekama klubo ar kelio didžioji ortopedinė operacija, siekiant rivaroksabaną palyginti su kitais farmakologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais trombozės profilaktikai (standartinė priežiūra) pagal realaus gyvenimo aplinkybes. Simptominė VTE pasireiškė 57 (0,6 %) pacientams rivaroksabano grupėje (n = 8778) ir 88 (1,0 %) pacientams standartinės priežiūros grupėje (n = 8635; rizikos santykis (ang. *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 12800 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 3449 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 vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4832 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 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 (≥ 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 gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo. Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebu.

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 3396 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). Vieną kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir vieną 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 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje tertilėje (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.

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

Tyrimo populiacija	**3449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanasa) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731**	**Enoksaparinas / VKAb) 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 vieną 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. Enoksaparino / 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $p = 0,082$). Aukščiausioje tertilėje (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 gydymo grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu enoksaparino / VKA grupėje (11,4 % (274/2405)). Tiriant antrinius saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano grupėje atvejų dažnis buvo mažesnis (1,1 % (26/2412)) negu enoksaparino / 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	**4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanasa) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419**	**Enoksaparinas / VKAb) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2413**
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 vieną kartą per parą.
b) Enoksaparinas ne trumpiau 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	**8281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanasa) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150**	**Enoksaparinas / VKAb) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4131**
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 vieną kartą per parą.
b) Enoksaparinas ne trumpiau kaip 5 paras, kartu vartojant ir vėliau tęsiant gydymą VKA.
* p < 0,0001 (ne prastesnis rezultatas, vertinant pagal iš anksto specifikuotą rizikos santykį 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. 8 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebą. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebu. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnį atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebu.

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

Tyrimo populiacija	**1197 tiriamieji tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanas a) 6 arba 12 mėnesių**	**Placebas 6 arba 12 mėnesių**

	N = 602	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 vieną 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, vieną kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinių dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

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

Tyrimo populiacija	**3396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką**		
Gydymo dozė	**Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą N=1107**	**Rivaroksabanas 10 mg vieną kartą per parą N=1127**	**ASR 100 mg vieną kartą per parą N=1131**
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), rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,34 (0,20-0,59).
****** p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,26 (0,14-0,47).

+ Rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominali reikšmė).
++ Rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; 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 metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, 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 antikoaguliantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praeityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atšakoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min), 61-am pacientui – varfarinas (TNS 2,0-3,0). Tromboemboliniai reiškiniai nustatyti 12 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas rivaroksabanas (4 išeminio insulto ir 3 miokardo infarkto atvejai). Pacientų, kuriems buvo paskirtas varfarinas, grupėje nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Stiprus kraujavimas pasireiškė 4-iems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

Vaikų populiacija
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Svariya 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 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.
Buvo įrodyta, kad burnoje disperguojamos plėvelės farmacinės formos preparatas yra biologiškai ekvivalentiškas tabletėms, vartojant 10 mg dozę nevalgius, taip pat 20 mg dozę po valgio.

Pasiskirstymas
Daug vaistinio preparato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (apie 92-95 %); daugiausiai 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 daugiausiai 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
Kepenų 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. Kepenų ciroze 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 kepenų 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, rivaroksabano 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 Neoplastiną 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 pirminės VTE profilaktikos indikacijai 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, daugiausiai 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

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Povidonas K30
Makrogolglicerolio hidroksistearatas
Natrio laurilsulfatas
Sukralozė
Maltodekstrinas
Raudonasis geležies oksidas
Pipirmėčių kvapioji medžiaga
Trietilcitratas
Glicerolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekviena burnoje disperguojama plėvelė yra supakuota į 4 sluoksnių laminuotą pakuotę (t. y. popieriaus / PET / Al /PE paketėlį).

Pakuotės dydžiai:

10 burnoje disperuojamų plėvelių.
30 burnoje disperguojamų plėvelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. lapkričio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje burnoje disperuojamoje plėvelėje yra 15 mg rivaroksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje burnoje disperuojamoje plėvelėje yra 0,188 mg makrogolglicerolio hidroksistearato, žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperguojama plėvelė

Šviesiai raudonos spalvos, stačiakampio formos, burnoje tirpstanti plona plėvelė. Kiekviena plėvelė yra maždaug 28 x 30 mm dydžio ir 0,080 mm storio.

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 suaugusiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

Vaikų populiacija
Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus ir sveriantiems nuo 30 kg iki 50 kg, po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiesiems
Rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, tai taip pat yra didžiausia rekomenduojama dozė.

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Svariya 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 suaugusiesiems
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 laikinais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnę gydymo trukmę.

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

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Svariya 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.

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams
Gydymą Svariya vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, reikia pradėti po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Vaikams ir paaugliams dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį.

- 30-50 kg kūno svoris:
  rekomenduojama vartoti 15 mg rivaroksabano dozę vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė.
- 50 kg arba didesnis kūno svoris:
  rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano dozę vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė.
  Rekomendacijas dėl pacientų, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg, skaitykite Svariya granulių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukoje.

Reikia reguliariai tikrinti vaiko svorį ir peržiūrėti dozę. Tai būtina, užtikrinant, kad bus palaikoma gydomoji dozė. Dozė turi būti koreguojama, atsižvelgiant tik į kūno svorio pokyčius.

Vaikams ir paaugliams reikia taikyti gydymą ne trumpiau kaip 3 mėnesius. Esant klinikiniam poreikiui, gydymą galima pratęsti iki 12 mėnesių. Nėra duomenų, kurie patvirtintų, kad vaikams po 6 gydymo mėnesių būtų galima mažinti dozę. Praėjus 3 mėnesiams, tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį reikia įvertinti individualiai, atsižvelgiant į pasikartojančios trombozės riziką lyginant su galimo kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti dozę, šią dozę reikia suvartoti kuo anksčiau tai pastebėjus, bet tik tą pačią dieną. Jei tai neįmanoma, pacientas turi praleisti šią dozę ir kitą dozę vartoti kaip paskirta. Pacientas neturi vartoti dvigubos dozės norėdamas kompensuoti praleistą dozę.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Svariya
- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Svariya pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalized ratio* [*INR*]) yra ≤ 3,0.
- GVT, PE gydymas ir šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika suaugusiems ir VTE gydymas bei šio sutrikimo pasikartojimo profilaktika vaikams: gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Svariya pradėti, kai TNS yra ≤ 2,5.

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

Svariya keitimas vitamino K antagonistais (VKA)
Keičiant gydymą Svariya gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Svariya gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Svariya keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus ≥ 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 Svariya, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Svariya dozės, prieš vartojant kitą Svariya dozę. Nutraukus Svariya vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne trumpiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Vaikams, kuriems gydymas Svariya keičiamas gydymu VKA, po pirmosios VKA dozės dar 48 valandas reikia kartu vartoti Svariya. 2 dienas pavartojus abu vaistinius preparatus, prieš vartojant kitą numatytą Svariya dozę, reikia ištirti TNS. Patariama toliau kartu vartoti Svariya ir VKA, kol TNS bus ≥ 2,0. Nutraukus Svariya vartojimą, TNS patikimai galima ištirti praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau pateiktą informaciją ir 4.5 skyrių).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų keitimas Svariya
Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems suaugusiems pacientams ir vaikams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Svariya, 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.

Svariya keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais
Nutraukite Svariya vartojimą ir pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Svariya dozė.

Ypatingos populiacijos
Sutrikusi inkstų funkcija
Suaugusiesiems
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 Svariya 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 vieną kartą per parą 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 m^2): 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 m^2): Svariya vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Svariya negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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
Suaugusiems dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)
Vaikams dozė nustatoma pagal kūno svorį.

Lytis
Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija
Svariya vartojimas gali būti pradedamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoaguliantais, gydymas Svariya 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 Svariya, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoaguliantų 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 Svariya 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba Svariya 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 daugiausiai 12 mėnesių po PKI su stento įvedimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija
Svariya 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 Svariya nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika.

Vartojimo metodas
Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra skirtos vartoti per burną ir gali būti vartojamos valgant arba nevalgius, taip pat geriant vandenį arba negeriant (žr. 5.2 skyrių). Plėvelė turi ištirpti paciento burnoje, prieš ją nurijant su seilėmis.

A. Norint atidaryti paketėlį, jį reikia laikyti trumpesniąja puse į viršų, kuri pažymėta rodykle.
B. Tada paketėlį reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant abi dalis ties rodykle pažymėta vieta. Kiekvieną dalį reikia laikyti tarp nykščio ir rodomojo piršto, kiekvieną dalį laikant viena ranka.
C. Abi pakuotės pusės turi būti atplėštos priešingomis kryptimis, kol visiškai atsiskirs. Burnoje disperguojama plėvelė bus matoma ir bus ant vienos iš paketėlio pusių.
D. Burnoje disperguojamą plėvelę reikia išimti iš paketėlio sausomis rankomis ir padėti tiesiai ant liežuvio. Paciento burna turi būti tuščia. Atidarius paketėlį burnoje disperguojamą plėvelę reikia nedelsiant vartoti.

Svarbu: burnoje disperguojamos plėvelės negalima liesti drėgnomis rankomis.

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

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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, Svariya vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Svariya 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 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).
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
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, Svariya 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, Svariya reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).
Svariya nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/ min./1,73 m^2), nes nėra klinikinių duomenų.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais
Svariya 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 antitrombozinai 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 refliukso liga),
- kraujagyslinė retinopatija,
- bronchektazės 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. Svariya saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad Svariya šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Svariya šiems pacientams nerekomenduojamas.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai
Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (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 antikoaguliantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), trombozinių reiškinių gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

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) praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), nėra.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija
Gydant plaučių embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Svariya, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Svariya veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija
Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitrombozinias preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai,

yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinių 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 antikoaguliantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoaguliantai 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.
Svariya vartojantiems vaikams duomenų apie neuroaksialinio 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, Svariya 15 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 Svariya 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 Stivenso-Džonsono (*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, intensyviam ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

Informacija apie pagalbines medžiagas
Makrogolglicerolio hidroksisteratas gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.
Šio vaistinio preparato dozavimo vienete 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 Svariya 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.

Antikoaguliantai
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 klopidogrelio (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 vaistiniais 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 antikoaguliantų, neatmetama tikimybė, kad pacientams, kartu vartojantiems SSRI arba SNRI, dėl jų poveikio trombocitams, apie kurį buvo pranešta, gali padidėti kraujavimo rizika. Kai vykdant 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 ištirti 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 ištirti 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
Svariya 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, Svariya negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).
Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas
Svariya saugumas ir veiksmingumas žindyvėms neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Svariya 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

Svariya gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpimą (dažnis: nedažnas) ir svaigulį (dažnis: dažnas) (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 69608 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	6097	10mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3997	10 mg	39 paros
GVT, PE gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą 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	7750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidogrelio	31 mėnuo

		arba tiklopidino	
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę
** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“) (2 lentelė). 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 rivaroksabano vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės tyrimuose su suaugusiais ir vaikais

Indikacija	**Bet koks kraujavimas**	**Anemija**
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 pacientų metų	2,5 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL arba simptomine PAL	6,7 atvejo 100-ui pacientų metų	0,15 atvejo 100-ui pacientų metų**
	8,38 atvejo 100-ui pacientų metų#	0,74 atvejo 100-ui pacientų 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

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

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

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė[A] (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį), 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	Burnos džiūvimas			

kraujavimą iš tiesiosios žarnos),virškinimo trakto ir pilvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas[A], viduriavimas, vėmimas[A]				
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazėsA aktyvumas kraujyje, padidėjęs GGT[A] aktyvumas	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		Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) 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				

KarščiavimasA, periferinė edema,sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema[A]		
Tyrimai				
	Padidėjęs LDHA aktyvumas, padidėjęs lipazės[A] aktyvumas, padidėjęs amilazės[A] aktyvumas			
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 Svariya 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 klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais 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 Svariya. 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus suaugusiems nustatytus perdozavimo iki 1960 mg atvejus. Perdozavimo atveju, pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant kraujavimui“). Duomenys apie vaikus yra riboti. Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, suaugusiems pasiekiama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja, tačiau duomenų apie didesnių nei gydomųjų dozių vartojimą vaikams nėra.

Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, kuris skirtas suaugusiems, bet neištirtas 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 suaugusiems yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų. 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 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 suaugusiems ir vaikams 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 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 – antitrombozinai vaistiniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, ATC kodas – B01AF01.

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

Farmakodinaminis poveikis
Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (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 µg/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 reiškinių 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, 14264 pacientams buvo skirtas rivaroksabanas 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**	**Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5**	**RS (95 % PI) p reikšmė, geresnio**

	(15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ui pacientų metų)	**(terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui pacientų metų)**	**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 pacientų metų)**	**Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui pacientų 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 $CHADS_2$ skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0 XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal $CHADS_2$ ir HAS-BLED skales buvo atitinkamai 3,5 ir 2,8. Didžiojo kraujavimo dažnis buvo 2,1 atvejo 100-ui pacientų metų. Mirtino kraujavimo dažnis – 0,2 atvejo 100-ui pacientų metų ir intrakranijinio kraujavimo – 0,4 atvejo 100-ui pacientų metų. Insulto arba ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų dažnis buvo 0,8 atvejo 100-ui pacientų metų.
Šis stebėjimas klinikinėje praktikoje atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 162 000 pacientų iš keturių šalių, 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 1504 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 transezofagine 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 klopidogrelio [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 (kurią 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 12800 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 3449 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 vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4832 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 vieną kartą per parą.

Einstein GVT ir *Einstein PE* tyrimuose palyginamajam gydymui trumpiausiai 5 paras derinyje su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą (≥ 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 gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo. Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebu.

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 3396 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 enoksaparino / 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. 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje tertilėje (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.

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

Tyrimo populiacija	**3449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksbanas [a)] 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731**	**Enoksaparinas / VKAb) 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 15mg du kartus per parą 3 savaites, po to skiriama 20mg vieną kartą per parą.
b) Enoksaparino 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. 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos p = 0,082). Aukščiausioje tertilėje (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 enoksaparino / 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 enoksaparino / 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	**4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanas a) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419**	**Enoksaparinas / VKAb) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2413**
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) Enoksaparino ne trumpiau 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	**8281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanas a) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150**	**Enoksaparinas / VKAb) 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4131**
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 15mg du kartus per parą 3 savaites; vėliau vartojama 20 mg vieną kartą per parą.
b) Enoksaparino ne trumpiau 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 placebą. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebu. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnį atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebu.

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

Tyrimo populiacija	**1197 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	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, vieną kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinių dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

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

Tyrimo populiacija	**3396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką**		
Gydymo dozė	**Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą N=1107**	**Rivaroksabanas 10 mg vieną kartą per parą N=1127**	**ASR 100 mg vieną kartą per parą N=1131**
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 (0,0 %)	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), rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,34 (0,20-0,59).
** p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,26 (0,14-0,47).
+ Rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominali reikšmė).
++ Rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; 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 metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, 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 fondaparinukso 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 klinikine 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 trombams 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 + didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	4 (1,2 %, 95 % PI 0,4 % - 3,0 %)	7 (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 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 antikoaguliantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praeityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atšakoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min), 61-am pacientui – varfarinas (TNS 2,0–3,0). Tromboemboliniai reiškiniai nustatyti 12 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas rivaroksabanas (4 išeminio insulto ir 3 miokardo infarkto atvejai). Pacientų, kuriems buvo paskirtas varfarinas, grupėje nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Stiprus kraujavimas pasireiškė 4-iems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

Vaikų populiacija
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Svariya 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. Rivaroksabaną 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.

Buvo įrodyta, kad burnoje disperguojamos plėvelės farmacinės formos preparatas yra biologiškai ekvivalentiškas tabletėms, vartojant 10 mg dozę nevalgius, taip pat 20 mg dozę po valgio.

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 %); daugiausiai serumo albuminų. Pasiskirstymo tūris yra vidutinis, V_{ss} yra maždaug 50 litrų.

Vaikų populiacija
In vitro duomenys nerodo reikšmingų rivaroksabano jungimosi su plazmos baltymais skirtumų skirtingų amžiaus grupių vaikams ir palyginti su suaugusiaisiais. 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
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 daugiausiai 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
Kepenų 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. Kepenų ciroze 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 kepenų ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).
Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra. 89

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, 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 m^2), klinikinių duomenų nėra.

<u>Pacientų farmakokinetikos duomenys</u>
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 metai**	**N**	**0,5-< 2 metai**		
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 (n.c.-n.c.)		
TKP	**N**	**2 -<6 metai**	**N**	**Nuo gimimo - <2 metai**	**N**	**0,5 -<2 metai**	**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 Neoplastiną 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.

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, daugiausiai 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

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Povidonas K30
Makrogolglicerolio hidroksistearatas
Natrio laurilsulfatas
Sukralozė
Maltodekstrinas
Raudonasis geležies oksidas
Pipirmėčių kvapioji medžiaga
Trietilcitratas
Glicerolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gaminotojo pakuotėje. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekviena burnoje disperguojama plėvelė yra supakuota į 4 sluoksnių laminuotą pakuotę (t. y. popieriaus / PET / Al / PE paketėlį).

Pakuotės dydžiai:

10 burnoje disperguojamų plėvelių.
30 burnoje disperguoajmų plėvelių.

Gali būt tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. lapkričio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 20 mg rivaroksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 0,250 mg makrogolglicerolio hidroksistearato, žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperguojama plėvelė

Šviesiai raudonos spalvos, stačiakampio formos, burnoje tirpstanti plona plėvelė. Kiekviena plėvelė yra maždaug 28 x 40 mm dydžio ir 0,080 mm storio.

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 suaugusiems. (Apie PE sergančius pacientus, kurių nestabili hemodinamika, skaitykite 4.4 skyriuje).

Vaikų populiacija
Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus ir sveriantiems daugiau kaip 50 kg, po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiesiems
Rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, tai taip pat yra didžiausia rekomenduojama dozė.

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Svariya 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 suaugusiesiems
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 laikinais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti ilgesnę gydymo trukmę.

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Svariya 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti Svariya 20 mg vartojimą vieną 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	**Vartojimo schema**	**Bendra paros dozė**
Pasikartojančios GVT ir PE gydymas ir profilaktika	1–21 diena	15 mg du kartus per parą	30
	Nuo 22 dienos	20 mg vieną kartą per parą	20 mg
Pasikartojančios GVT ir PE profilaktika	Užbaigus bent 6 mėnesių GVT arba PE gydymą	10 mg vieną kartą per parą arba 20 mg vieną kartą per parą	10 mg arba 20 mg

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Svariya 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.

VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams
Gydymą Svariya vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, reikia pradėti po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Vaikams ir paaugliams dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį.

- <u>50 kg arba didesnis kūno svoris:</u>
  rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano dozę vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė.
- <u>30-50 kg kūno svoris:</u>
  rekomenduojama vartoti 15 mg rivaroksabano dozę vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė.
- Rekomendacijas dėl pacientų, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg, skaitykite Svariya granulių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukoje.

Reikia reguliariai tikrinti vaiko svorį ir peržiūrėti dozę. Tai būtina, užtikrinant, kad bus palaikoma gydomoji dozė. Dozė turi būti koreguojama, atsižvelgiant tik į kūno svorio pokyčius.

Vaikams ir paaugliams reikia taikyti gydymą ne trumpiau kaip 3 mėnesius. Esant klinikiniam poreikiui, gydymą galima pratęsti iki 12 mėnesių. Nėra duomenų, kurie patvirtintų, kad vaikams po 6 gydymo mėnesių būtų galima mažinti dozę. Praėjus 3 mėnesiams, tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį reikia įvertinti individualiai, atsižvelgiant į pasikartojančios trombozės riziką lyginant su galimo kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti dozę, šią dozę reikia suvartoti kuo anksčiau tai pastebėjus, bet tik tą pačią dieną. Jei tai neįmanoma, pacientas turi praleisti šią dozę ir kitą dozę vartoti kaip paskirta. Pacientas neturi vartoti dvigubos dozės norėdamas kompensuoti praleistą dozę.

Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Svariya
- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Svariya pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalized ratio* [*INR*]) yra ≤ 3,0.
- GVT, PE gydymas ir šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika suaugusiems ir VTE gydymas bei šio sutrikimo pasikartojimo profilaktika vaikams: gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Svariya pradėti, kai TNS yra ≤ 2,5.

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

Svariya keitimas vitamino K antagonistais (VKA)
Keičiant gydymą Svariya gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Svariya gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Svariya keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus ≥ 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 Svariya, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Svariya dozės, prieš vartojant kitą Svariya dozę. Nutraukus Svariya vartojimą, TNS galima patikimai nustatyti praėjus ne trumpiau kaip 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Vaikams, kuriems gydymas Svariya keičiamas gydymu VKA, po pirmosios VKA dozės dar 48 valandas reikia kartu vartoti Svariya. 2 dienas pavartojus abu vaistinius preparatus, prieš vartojant kitą numatytą Svariya dozę, reikia ištirti TNS. Patariama toliau kartu vartoti Svariya ir VKA, kol TNS bus ≥ 2,0. Nutraukus Svariya vartojimą, TNS patikimai galima ištirti praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau pateiktą informaciją ir 4.5 skyrių).

Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų keitimas Svariya
Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems suaugusiems pacientams ir vaikams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Svariya, 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.

Svariya keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais
Nutraukite Svariya vartojimą ir pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Svariya dozė.

<u>Ypatingos populiacijos</u>

Sutrikusi inkstų funkcija
Suaugusiesiems
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 Svariya 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 vieną kartą per parą 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 nereiki

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 m^2): 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 m^2): Svariya vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Svariya negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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
Suaugusiems dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)
Vaikams dozė nustatoma pagal kūno svorį.

Lytis
Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija
Svariya vartojimas gali būti pradedamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoaguliantais, gydymas Svariya 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 Svariya, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoaguliantų 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 Svariya 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba Svariya 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 daugiausiai 12 mėnesių po PKI su stento įvedimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija
Svariya 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 Svariya nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika.

Vartojimo metodas
Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra skirtos vartoti per burną ir gali būti vartojamos valgant arba nevalgius, taip pat geriant vandenį arba negeriant (žr. 5.2 skyrių). Plėvelė turi ištirpti paciento burnoje, prieš ją nurijant su seilėmis.

A. Norint atidaryti paketėlį, jį reikia laikyti trumpesniąja puse į viršų, kuri pažymėta rodykle.
B. Tada paketėlį reikia atidaryti atsargiai nuplėšiant abi dalis ties rodykle pažymėta vieta. Kiekvieną dalį reikia laikyti tarp nykščio ir rodomojo piršto, kiekvieną dalį laikant viena ranka.
C. Abi pakuotės pusės turi būti atplėštos priešingomis kryptimis, kol visiškai atsiskirs. Burnoje disperguojama plėvelė bus matoma ir bus ant vienos iš paketėlio pusių.
D. Burnoje disperguojamą plėvelę reikia išimti iš paketėlio sausomis rankomis ir padėti tiesiai ant liežuvio. Paciento burna turi būti tuščia. Atidarius paketėlį burnoje disperguojamą plėvelę reikia nedelsiant vartoti.

Svarbu: burnoje disperguojamos plėvelės negalima liesti drėgnomis rankomis.

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

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant kepenų 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, Svariya vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Svariya 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 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).
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
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, Svariya 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, Svariya reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).
Svariya nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/ min./1,73 m^2), nes nėra klinikinių duomenų.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais
Svariya 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 antitrombozinai 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 refliukso liga),
- kraujagyslinė retinopatija,
- bronchektazės 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. Svariya saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad Svariya šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Svariya šiems pacientams nerekomenduojamas.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai
Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (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 antikoaguliantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), trombozinių reiškinių gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

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) praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), nėra.

PE sergantys pacientai, kurių yra nestabili hemodinamika, ir pacientai, kuriems būtina trombolizė arba plaučių embolektomija
Gydant plaučių embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Svariya, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Svariya veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitrombozinias preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinių 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 antikoaguliantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoaguliantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 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, 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.
Svariya vartojantiems vaikams duomenų apie neuroaksialinio 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, Svariya 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 Svariya 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 Stivenso-Džonsono (*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, intensyviam ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

Informacija apie pagalbines medžiagas
Makrogolglicerolio hidroksisteratas gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.
Šio vaistinio preparato dozavimo vienete 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 Svariya 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

Antikoaguliantai
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 klopidogrelio (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 vaistiniais 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 antikoaguliantų, neatmetama tikimybė, kad pacientams, kartu vartojantiems SSRI arba SNRI, dėl jų poveikio trombocitams, apie kurį buvo pranešta, gali padidėti kraujavimo rizika. Kai vykdant 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 ištirti 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 ištirti 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
Svariya 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, Svariya negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).
Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

Žindymas

Svariya saugumas ir veiksmingumas žindyvėms neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Svariya 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

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Iš viso devyniolikoje III fazės tyrimų dalyvavo 69608 suaugę pacientai, ir dviejuose II fazės tyrimuose bei 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	6097	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3997	10 mg	39 paros
GVT, PE gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą 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	7750	20 mg	41 mėnuo

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant arba acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidogrelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	18244	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi, arba vartojant vien 10 mg rivaroksabano	47 mėnesiai
	3256**	5 mg, derinant su acetilsalicilo rūgštimi	42 mėnesiai

* Pacientai, pavartoję mažiausiai vieną rivaroksabano dozę
** Tyrimo VOYAGER PAD duomenys

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“) (2 lentelė). 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 rivaroksabano vartojusiems pacientams, dalyvavusiems užbaigtuose III fazės tyrimuose su suaugusiais ir vaikais

Indikacija	Bet koks kraujavimas	Anemija
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 pacientų metų	2,5 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems VAL ir (arba) PAL	6,7 atvejo 100-ui pacientų metų	0,15 atvejo 100-ui pacientų metų**
	8,38 atvejo 100-ui pacientų metų[#]	0,74 atvejo 100-ui pacientų 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
Svariya vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinti pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 3 lentelėje.

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

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

Dažnas	**Nedažnas**	**Retas**	**Labai retas**	**Dažnis nežinomas**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė[A] (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį), 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				

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
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			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės[A] aktyvumas kraujyje, padidėjęs GGT[A] aktyvumas	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		Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) 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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	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[A] aktyvumas, padidėjęs lipazės[A] aktyvumas, padidėjęs amilazės[A] aktyvumas			
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 Svariya 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 klinikinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais 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 Svariya. 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 (nedažas, 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1960 mg atvejus. Perdozavimo atveju, pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant kraujavimui“). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekiama 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 – antitrombozиniai vaistiniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, ATC kodas – B01AF01.

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

Farmakodinaminis poveikis
Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (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 µg/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 reiškinių 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, 14264 pacientams buvo skirtas rivaroksabanas 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 (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 pacientų metų)**	**Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui pacientų 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 pacientų metų)**	**Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0) Įvykių dažnis (100-ui pacientų 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 $CHADS_2$ skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0 XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal $CHADS_2$ ir HAS-BLED skales buvo atitinkamai 3,5 ir 2,8. Didžiojo kraujavimo dažnis buvo 2,1 atvejo 100-ui pacientų metų. Mirtino kraujavimo dažnis – 0,2 atvejo 100-ui pacientų metų ir intrakranijinio kraujavimo – 0,4 atvejo 100-ui pacientų metų. Insulto arba ne centrinės nervų sistemos (CNS) sisteminės embolijos atvejų dažnis buvo 0,8 atvejo 100-ui pacientų metų.
Šis stebėjimas klinikinėje praktikoje atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 162 000 pacientų iš keturių šalių, rivaroksabano buvo paskirta insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai pacientams,

kuriems yra 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 1504 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 transezofagine 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 2124 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 klopidogrelio [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 (kurią 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 12800 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 3449 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 vieną kartą per parą.

Einstein PE tyrimo metu 4832 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 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 (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 gydymas nuo venų tromboembolijos, papildomas gydymas truko dar 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo. Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą buvo lyginamas su placebu.

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 3396 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). Vieną kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir vieną 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 enoksaparino / 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. 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos $P = 0,932$). Aukščiausioje tertilėje (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.

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

Tyrimo populiacija	**3449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksbanas [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) Enoksaparino 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. 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 tertilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos p = 0,082). Aukščiausioje tertilėje (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 enoksaparino / 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 enoksaparino / 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	**4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanas [a])** **3, 6 arba 12 mėnesių** **N = 2419**	**Enoksaparinas / VKA[b])** **3, 6 arba 12 mėnesių** **N = 2413**
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 trumpiau 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	**8281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE**	
Gydymo dozė ir trukmė	**Rivaroksabanas [a])** **3, 6 arba 12 mėnesių** **N = 4150**	**Enoksaparinas / VKAb)** **3, 6 arba 12 mėnesių** **N = 4131**
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 trumpiau 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 placebą. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebu. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnį atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebu.

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

Tyrimo populiacija	**1197 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	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 reiškinių dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

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

Tyrimo populiacija	**3396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką**		
Gydymo dozė	**Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą N=1107**	**Rivaroksabanas 10 mg vieną kartą per parą N=1127**	**ASR 100 mg vieną kartą per parą N=1131**
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 (0,0 %)	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	30	22	20

reikšmingas ne didysis kraujavimas	(2,7)	(2,0 %)	(1,8)
Simptominė pasikartojanti VTE arba didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	23 (2,1 %) [+]	17 (1,5 %) [++]	53 (4,7 %)

* p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,34 (0,20-0,59).
** p < 0,001 (pranašumas), rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg kartą per parą; RS = 0,26 (0,14-0,47).
[+] Rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominali reikšmė).
[++] Rivaroksabanas 10 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; 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 metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 40 000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, 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 fondaparinukso 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 klinikine 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 trombams 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 tyrimąvaizdo	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 + didysis kraujavimas (grynoji klinikinė nauda)	4 (1,2 %, 95 % PI 0,4 % - 3,0 %)	7 (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 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 antikoaguliantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praeityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atšakoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min), 61-am pacientui – varfarinas (TNS 2,0-3,0). Tromboemboliniai reiškiniai nustatyti 12 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas rivaroksabanas (4 išeminio insulto ir 3 miokardo infarkto atvejai). Pacientų, kuriems buvo paskirtas varfarinas, grupėje nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Stiprus kraujavimas pasireiškė 4-iems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

Vaikų populiacija
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Svariya 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. Rivaroksabaną 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.

Buvo įrodyta, kad burnoje disperguojamos plėvelės farmacinės formos preparatas yra biologiškai ekvivalentiškas tabletėms, vartojant 10 mg dozę nevalgius, taip pat 20 mg dozę po valgio.

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 %); daugiausiai serumo albuminų. Pasiskirstymo tūris yra vidutinis, V_{ss} yra maždaug 50 litrų.

Vaikų populiacija
In vitro duomenys nerodo reikšmingų rivaroksabano jungimosi su plazmos baltymais skirtumų skirtingų amžiaus grupių vaikams ir palyginti su suaugusiaisiais. 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
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 daugiausiai 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
Kepenų 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. Kepenų ciroze 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 kepenų 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, 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 m^2), 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 metai**	**N**	**0,5-< 2 metai**		
2,5–4 val. Po vartojimo	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
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 metai**	**N**	**Nuo gimimo - <2 metai**	**N**	**0,5 -<2 metai**	**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 Neoplastiną 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.

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, daugiausiai 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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Povidonas K30
Makrogolglicerolio hidroksistearatas
Natrio laurilsulfatas
Sukralozė
Maltodekstrinas
Raudonasis geležies oksidas
Pipirmėčių kvapioji medžiaga
Trietilcitratas
Glicerolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekviena burnoje disperguojama plėvelė yra supakuota į 4 sluoksnių laminuotą pakuotę (t. y. popieriaus / PET / Al / PE paketėlį).

Pakuotės dydžiai:

10 burnoje disperguojamų plėvelių
30 burnoje disperguojamų plėvelių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. lapkričio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://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, SKIRTI 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)

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9
9065 Ebenthal, Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), 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 ar 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 Svariya. Šio mokomojo paketo tikslas – padidinti žinias apie galimą kraujavimo riziką, gydant Svariya, 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];

paciento budrumo kortelės (Svariya granulės geriamajai suspensijai) [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 Svariya vartojimą, jei reikia atlikti bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą.

- visi vaikų pacientų tėvai / globėjai ir visi vaikai pacientai, kuriems skiriamos Svariya granulės geriamajai suspensijai, turi būti konsultuojami apie:
  - geriamosios suspensijos paruošimą ir dozavimą.

Kiekvienoje vaisto pakuotėje registruotojas turi pateikti paciento budrumo kortelę, kurios tekstas nurodytas III priede.

Siekiant užtikrinti taisyklingą Svariya granulių geriamajai suspensijai paruošimą ir laikymą, sveikatos priežiūros specialistams ir globėjams internetinėje įmonės svetainėje bus prieinama registruotojo parengta mokymų vaizdinė medžiaga (priklausomai nuo vietinių šalies reikalavimų). Registruotojas, remdamasis su nacionaline kompetentinga institucija suderintu komunikacijos planu, kuriame išsamiai aprašoma mokomojo vaizdo įrašo vieta, mokymo būtinumas ir mokymo dokumentai, išsiųs pranešimus vaistą išrašyti galintiems gydytojams.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 10 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos plėvelės

10 burnoje disperguojamų plėvelių
30 burnoje disperguojamų plėvelių

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

Vaistą laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 plėvelių (dalomųjų)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 plėvelių (dalomųjų)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Svariya 10 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

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 15 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos plėvelės

10 burnoje disperguojamų plėvelių
30 burnoje disperguojamų plėvelių

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

Vaistą laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/003 – 10 x 1 plėvelių (dalomųjų)
EU/1/25/1994/004 – 30 x 1 plėvelių (dalomųjų)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Svariya 15 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

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 20 mg rivaroksabano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojamos plėvelės

10 burnoje disperguojamų plėvelių
30 burnoje disperguojamų plėvelių

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

Vaistą laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1994/005 – 10 x 1 plėvelių (dalomųjų)
EU/1/25/1994/006 – 30 x 1 plėvelių (dalomųjų)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Svariya 20 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

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

PGF Pharma International d.o.o.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Nulupkite čia
Vartoti per burną.
Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 10 mg rivaroksabano.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

PGF Pharma International d.o.o.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Nulupkite čia
Vartoti per burną.
Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 15 mg rivaroksabano.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Svariya 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės

rivaroksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

PGF Pharma International d.o.o.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Nulupkite čia
Vartoti per burną.
Kiekvienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra 20 mg rivaroksabano.

PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ
[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės]

Paciento budrumo kortelė
Shilpa (logotipas)

Svariya 10 mg (pažymėkite langelį, kad pažymėtumėte paskirtą dozę)
Svariya 15 mg (pažymėkite langelį, kad pažymėtumėte paskirtą dozę)
Svariya 20 mg (pažymėkite langelį, kad pažymėtumėte paskirtą dozę)

♦ Visada turėkite su savimi šią kortelę.
♦ Prieš pradedant gydymą šią kortelę pateikite kiekvienam gydytojui ar odontologui.

Man skiriamas antikoaguliantų (kraują skystinantis) gydymas Svariya (rivaroksabanu)
Vardas, pavardė:
Adresas:
Gimimo data:
Svoris:
Kiti vaistai / ligos:

Neatidėliotinos pagalbos atveju praneškite:
Gydytojo vardas ir pavardė:
Gydytojo telefono numeris:
Gydytojo antspaudas:

Prašome taip pat pranešti:
Vardas ir pavardė:
Telefonas:
Ryšys:

Informacija sveikatos priežiūros paslaugų specialistams:
♦ Tarptautinio normalizuoto santykio (angl. INR) tyrimo rezultatai turi būti nenaudojami, nes tai nėra patikimas tyrimo metodas Svariya antikoaguliaciniam aktyvumui įvertinti.

Ką turėčiau žinoti apie Svariya?
♦ Svariya skystina kraują, todėl apsaugo nuo pavojingų kraujo krešulių susidarymo.
♦ Svariya būtina vartoti tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Norint užtikrinti optimalią apsaugą nuo kraujo krešulių, **niekada nepraleiskite dozės.**
♦ Nenutraukite Svariya vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika.
♦ Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar ketinate pradėti vartoti bet kokių kitų vaistų, prieš pradėdami vartoti Svariya, pasakykite apie tai sveikatos priežiūros specialistui.
♦ Prieš atliekant bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą pasakykite sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Svariya.

Kada turėčiau kreiptis patarimo į savo sveikatos priežiūros specialistą?
Vartojant kraujo kraują skystinantį vaistą, pvz., Svariya, svarbu žinoti koks yra jo galimas šalutinis poveikis. Kraujavimas yra dažniausias šalutinis poveikis. Jei žinote, kad esate linkęs kraujuoti, nepradėkite vartoti Svariya, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nedelsdami informuokite savo sveikatos priežiūros specialistą, jei pastebite bet kokių kraujavimo požymių ar simptomų, pvz.:
♦ skausmas;
♦ patinimas ar diskomfortas;
♦ galvos skausmas, svaigulys ar silpnumas;
♦ neįprasti mėlynės (kraujosruvos), kraujavimas iš nosies, dantenų kraujavimas, ilgai nesustojantis kraujavimas iš žaizdų;
♦ stipresnis nei įprastai menstruacinis 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 kavos tirščių pavidalo skrandžio turiniu.

Kaip vartoti Svariya?
♦ Norint užtikrinti optimalų apsaugą, Svariya:
- 10 mg galima vartoti valgant arba nevalgius
- 15 mg turi būti vartojamas valgant
- 20 mg turi būti vartojamas valgant

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės
rivaroksabanas

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 Svariya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Svariya
3. Kaip vartoti Svariya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Svariya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Svariya ir kam jis vartojamas

Svariya 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.

Svariya priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuotis kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Svariya

Svariya vartoti draudžiama
- 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, **nevartokite Svariya ir pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Svariya.

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 Svariya“);
  - 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 refliukso ligos (ligos, kai skrandžio sultys atpilamos 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 (bronchektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- 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 gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus, arba Jums planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Svariya, **pasakykite gydytojui**. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją
- labai svarbu Svariya 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 Svariya 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
Svariya 10 mg burnoje disperguojamų plėvelių **nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 18 metų asmenims.** Nėra pakankamai informacijos apie jų vartojimą vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Svariya
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, klopidogrelio 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 Svariya, **pasakykite savo gydytojui**, nes Svariya 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 preparato depresijai gydyti;
  - rifampicino (antibiotiko).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Svariya, **pasakykite savo gydytojui**, nes Svariya veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Svariya ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Svariya vartoti draudžiama. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Svariya, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip būsite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Vartojant Svariya, 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 naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų negalima.

Svariya sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato ir natrio
Makrogolglicerolio hidroksistearatas gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Šio vaisto vienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

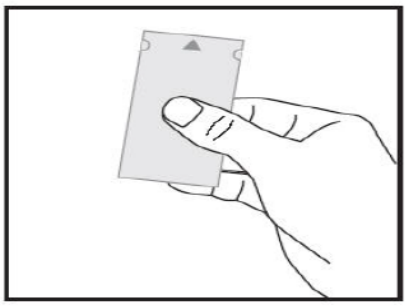
3. Kaip vartoti Svariya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

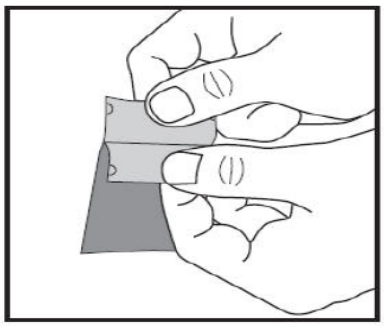
Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra skirtos vartoti per burną ir gali būti vartojamos valgant arba nevalgius, taip pat geriant vandenį arba negeriant. Leiskite plėvelei ištirpti burnoje, prieš nuryjant ją su seilėmis.

<u>Svariya vartojimo instrukcijos</u>
Svarbu: burnoje disperguojamos plėvelės neliesti drėgnomis rankomis.

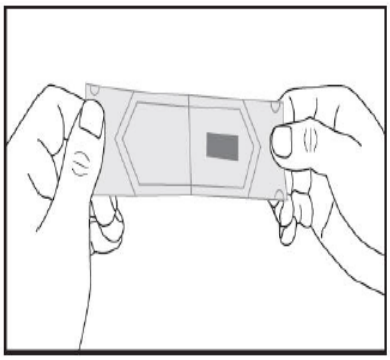
a) Paimkite paketėlį, suraskite rodyklę ant vieno iš trumpesnių kraštų ir laikykite paketėlį šia puse į viršų.



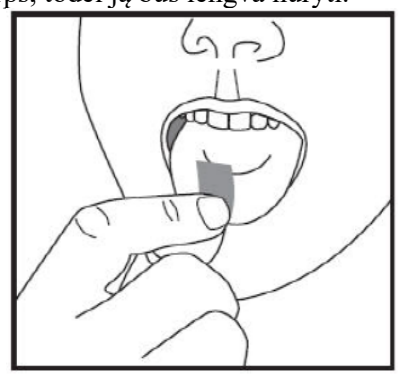
b) Švelniai atskirkite abi paketėlio dalis pagal rodyklę. Dabar galite laikyti kiekvieną dalį tarp nykščio ir rodomojo piršto, naudodami po vieną ranką kiekvienai daliai.



c) Atsargiai atplėškite abi paketėlio puses priešingomis kryptimis, kol jos atsiskirs. Dabar matoma burnoje disperguojama plėvelė, esanti ant vienos iš atsiskyrusių paketėlio dalių.



d) Sausais pirštais išimkite burnoje disperguojamą plėvelę iš paketėlio ir įdėkite ją į burną tiesiai ant liežuvio. Ji greitai ištirps, todėl ją bus lengva nuryti.



Burnoje disperguojama plėvelė turi būti įdėta į burną, ant liežuvio. Prieš dedant burnoje disperguojamą plėvelę ant liežuvio, burna turi būti tuščia, o pirštai sausi. Ji turi būti vartojama iškart po to, kai atidaromas paketėlis.

Kiek vartoti
- Po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo venose Rekomenduojama dozė yra viena Svariya 10 mg burnoje disperguojama plėvelė 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 burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą arba viena 20 mg burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą. Gydytojas Jums paskyrė Svariya 10 mg vieną kartą per parą.

Svariya 10 mg burnoje disperguojamų plėvelių galima vartoti valgant arba nevalgius.

Kada vartoti Svariya
Vartokite po vieną burnoje disperguojamą plėvelę per parą, kol gydytojas pasakys, kada nustoti. Stenkitės vartoti burnoje disperguojamą plėvelę 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 burnoje disperguojamą plėvelę vartokite praėjus 6-10 valandų po operacijos.
Jeigu Jums atlikta didžioji klubo sąnario operacija, dažniausiai burnoje disperguojamos plėvelės vartojamos 5 savaites.
Jeigu Jums atlikta didžioji kelio sąnario operacija, dažniausiai burnoje disperguojamos plėvelės vartojamos 2 savaites.

Ką daryti pavartojus per didelę Svariya dozę?
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Svariya burnoje disperguojamų plėvelių. Pavartojus per daug Svariya, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Svariya
Jeigu pamiršote pavartoti burnoje disperguojamą plėvelę, suvartokite ją iš karto, kai tik tai prisimenate. Kitą burnoje disperguojamą plėvelę vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną burnoje disperguojamą plėvelę vieną kartą per parą, kaip įprastai.
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą burnoje disperguojamą plėvelę.

Nustojus vartoti Svariya
Svariya vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Svariya apsaugo nuo sunkių būklių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Svariya, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai, mažinantys kraujo krešulių susidarymą, Svariya 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 (simptomams priskiriama galvos skausmas, silpnumas vienoje kūno pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir sprando sąstingis. Tai sunki, neatidėliotina medicininė būklė. Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos!)
- 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 sukelti išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, nenormalūs kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminis pažeidimas (DRESS sindromas).

Šie šalutiniai poveikiai yra labai reti (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.

Sunkios alerginės reakcijos yra labai retos (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnos (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 insktų 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 Svariya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvieno paketėlio po „EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

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

Svariya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas.
- Pagalbinės medžiagos yra
- mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, povidonas K30, makrogolglicerolio hidroksistearatas, natrio laurilsulfatas, sukralozė, maltodekstrinas, raudonasis geležies oksidas, pipirmėčių kvapioji medžiaga, trietilcitratas, glicerolis.

Svariya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra šviesiai raudonos spalvos, stačiakampio formos, burnoje tirpstančios plonos plėvelės.

Kiekviena burnoje disperguojama plėvelė yra supakuota į 4 sluoksnių laminuotą pakuotę (t. y. popieriaus/PET/Al/PE paketėlį).

Pakuotės dydžiai:

10 burnoje disperguojamų plėvelių.
30 burnoje disperguojamų plėvelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija
Gamintojas

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9
9065 Ebenthal, Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: https://www.ema.europa.eu

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės
Svariya 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės
rivaroksabanas

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 Svariya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Svariya
3. Kaip vartoti Svariya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Svariya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Svariya ir kam jis vartojamas

Svariya sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano.
Svariya 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.

Svariya vartojamas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus ir sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg:
- kraujo krešulių, susidariusių venose arba plaučių kraujagyslėse, gydymui ir pakartotinio jų susidarymo profilaktikai po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto pradinio gydymo injekciniais vaistais nuo kraujo krešulių.

Svariya priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuotis kraujo krešuliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Svariya

Svariya vartoti draudžiama
- 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, **nevartokite Svariya ir pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Svariya.

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 Svariya“);
  - 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 refliukso ligos (ligos, kai skrandžio sultys atpilamos 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 (bronchektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- 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 gydytojas nustatė, kad Jūsų kraujospūdis nestabilus, arba Jums planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Svariya, **pasakykite gydytojui**. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją
- labai svarbu Svariya 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 Svariya vartoti prieš nurodytas procedūras ar kateterio išėmimą ir po jų 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
Svariya burnoje disperguojamų plėvelių **nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg.**
Informacijos apie Svariya vartojimą vaikams ir paaugliams suaugusiųjų indikacijoms nepakanka

Kiti vaistai ir Svariya
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 ortizolio, 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, klopidogrelio 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 Svariya, **pasakykite savo gydytojui**, nes Svariya 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 preparato depresijai gydyti;
  - rifampicino (antibiotiko).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Svariya, **pasakykite savo gydytojui**, nes Svariya veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Svariya ir ar Jus atidžiau stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Svariya vartoti draudžiama. Jei yra galimybė, kad galite pastoti, kol vartojate Svariya, naudokitės patikimu kontracepcijos metodu. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip būsite gydoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Vartojant Svariya, 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 naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų negalima.

Svariya sudėtyje yra laktozės ir natrio
Makrogolglicerolio hidroksistearatas gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Šio vaisto vienoje burnoje disperguojamoje plėvelėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės

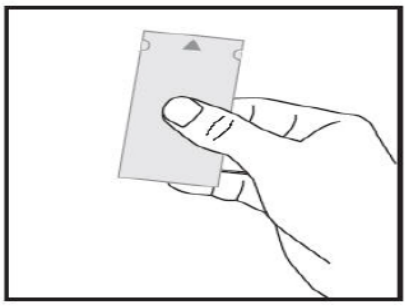
3. Kaip vartoti Svariya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

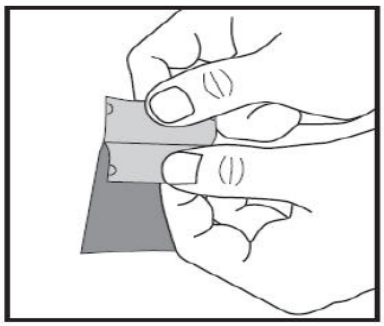
Svariya 15 mg ir 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra skirtos vartoti per burną, jas reikia vartoti valgant, su vandeniu arba be vandens. Leiskite plėvelei ištirpti burnoje, prieš nuryjant ją su seilėmis.

<u>Svariya vartojimo instrukcijos</u>
Svarbu: burnoje disperguojamos plėvelės neliesti drėgnomis rankomis.

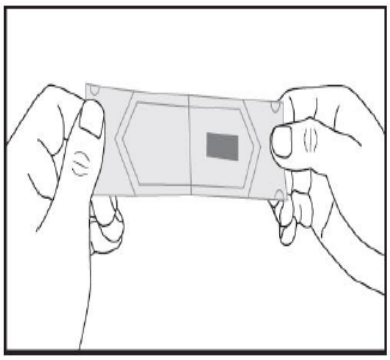
a) Paimkite paketėlį, suraskite rodyklę vienoje iš trumpesnių pusių ir laikykite paketėlį šia puse į viršų.



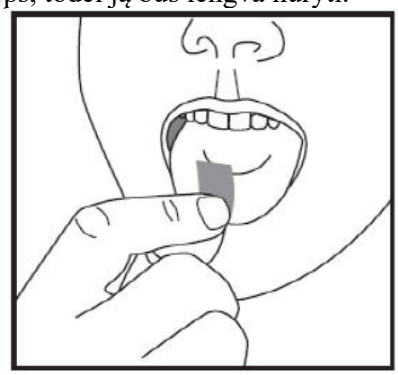
b) Švelniai atskirkite abi paketėlio dalis pagal rodyklę. Dabar galite laikyti kiekvieną dalį tarp nykščio ir rodomojo piršto, naudodami po vieną ranką kiekvienai daliai.



c) Atsargiai atplėškite abi paketėlio puses priešingomis kryptimis, kol jos atsiskirs. Dabar matoma burnoje disperguojama plėvelė, esanti ant vienos iš atsiskyrusių paketėlio dalių.



d) Sausais pirštais išimkite burnoje disperguojamą plėvelę iš paketėlio ir įdėkite ją į burną tiesiai ant liežuvio. Ji greitai ištirps, todėl ją bus lengva nuryti.



Burnoje disperguojama plėvelė turi būti įdėta į burną, ant liežuvio. Prieš dedant burnoje disperguojamą plėvelę ant liežuvio, burna turi būti tuščia, o pirštai sausi. Ji turi būti vartojama iškart po to, kai atidaromas paketėlis.

Kiek vartoti
Suaugusiesiems

- Kraujo krešulių susidarymo smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai
  Rekomenduojama dozė yra viena Svariya 20 mg burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą.
  Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, dozė gali būti sumažinta iki vienos Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės 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 Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės vieną kartą per parą (arba iki vienos Svariya 10 mg burnoje disperguojamos plėvelės vieną kartą per parą, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimas), vartojant kartu su antitrombocitiniu vaistu, pavyzdžiui, klopidogreliu, 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 Svariya 15 mg burnoje disperguojama plėvelė du kartus per parą. Po 3 savaičių rekomenduojama dozė yra viena Svariya 20 mg burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą.Po kraujo krešulio gydymo, trukusio ne mažiau kaip 6 mėnesius, gydytojas gali nuspręsti tęsti gydymą ir skirti po vieną 10 mg burnoje disperguojamą plėvelę vieną kartą per parą arba po vieną 20 mg burnoje disperguojamą plėvelę vieną kartą per parą.
  Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi ir Jūs vartojate po vieną Svariya 20 mg burnoje disperguojamą plėvelę vieną kartą per parą, gydytojas gali nuspręsti po trijų savaičių sumažinti dozę iki vienos Svariya 15 mg burnoje disperguojamos plėvelės vieną kartą per parą, jei kraujavimo rizika didesnė negu naujo krešulio susidarymo rizika.

Vaikams ir paaugliams
Svariya dozė priklauso nuo kūno svorio ir ją apskaičiuos gydytojas.

- Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra nuo 30 kg iki mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama dozė yra viena Svariya 15 mg burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą.
- Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra 50 kg arba daugiau, rekomenduojama dozė yra viena Svariya 20 mg burnoje disperguojama plėvelė vieną kartą per parą.

Kiekvieną Svariya dozę vartokite užsigerdami valgio metu (pvz., vandeniu ar sultimis). Burnoje disperguojamas plėveles vartokite kasdien maždaug tuo pačiu metu. Apsvarstykite, ar nevertėtų nustatyti žadintuvo priminimui.
Tėvams arba globėjams: stebėkite vaiką, kad būtų užtikrintas pilnos dozės suvartojimas.

Kadangi Svariya dozė priklauso nuo kūno svorio, svarbu suplanuoti apsilankymus pas gydytoją, nes, keičiantis kūno svoriui, gali prireikti koreguoti dozę.
Niekada patys nekoreguokite Svariya dozės. Jei reikės, dozę pakoreguos gydytojas.

Burnoje disperguojamos plėvelės negalima skelti per pusę, norint suvartoti dalį burnoje disperguojamos plėvelės dozės. Jei reikalinga mažesnė dozė, vartokite kitą vaisto formą, t. y. rivaroksabano granules geriamajai suspensijai.

Jei išspjovėte vaisto dozę arba vėmėte,

- praėjus mažiau kaip 30 minučių po Svariya vartojimo, suvartokite naują dozę;
- praėjus daugiau kaip 30 minučių po Svariya vartojimo, naujos dozės vartoti negalima. Tokiu atveju kitą Svariya dozę vartokite įprastu metu.

Jei po Svariya vartojimo nuolat išspjaunate dozę arba vemiate, kreipkitės į gydytoją.

Kada vartoti Svariya

Vartokite burnoje disperguojamą plėvelę(-es) kasdien, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.
Stenkitės vartoti burnoje disperguojamą plėvelę(-es) tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite.
Jūsų 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 Svariya tada, kai Jums liepia gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Svariya dozę?
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Svariya burnoje disperguojamų plėvelių. Pavartojus per daug Svariya, padidėja kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Svariya
Suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams
Jeigu vartojate vieną 20 mg burnoje disperguojamą plėvelę arba vieną 15 mg burnoje disperguojamą plėvelę **vieną kartą** per parą ir pamiršote ją išgerti, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip vienos burnoje disperguojamos plėvelės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą burnoje disperguojamą plėvelę vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną burnoje disperguojamą plėvelę vieną kartą per parą.

Suaugusiesiems
Jeigu vartojate po vieną 15 mg burnoje disperguojamą plėvelę **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 burnoje disperguojamų plėvelių. Jeigu pamiršote pavartoti burnoje disperguojamą plėvelę, galite vartoti dvi 15 mg burnoje disperguojamas plėveles tuo pačiu metu, kad suvartotumėte visą dviejų burnoje disperguojamų plėvelių kiekį (30 mg) tą pačią dieną. Kitą dieną vartokite po vieną 15 mg burnoje disperguojamą plėvelę du kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Svariya dozę?
Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Svariya burnoje disperguojamų plėvelių. Pavartojus per daug Svariya, padidėja kraujavimo rizika.

Nustojus vartoti Svariya
Svariya vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Svariya gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.
Jei turite daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Svariya, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai, mažinantys kraujo krešulių susidarymą, Svariya 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 (simptomams priskiriama galvos skausmas, silpnumas vienoje kūno pusėje, vėmimas, traukuliai, sumažėjęs sąmonės lygis ir sprando sąstingis. Tai sunki, neatidėliotina medicininė būklė. Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos!)
  - 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 sukelti išbėrimas, karščiavimas, vidaus organų uždegimas, nenormalūs kraujo rodiklių pokyčiai ir sisteminis pažeidimas (DRESS sindromas).

Šie šalutiniai poveikiai yra labai reti (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.

Sunkios alerginės reakcijos yra labai retos (anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir nedažnos (angioneurozinė ir alerginė edema; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Visas galimų šalutinių poveikių, pasireiškusių suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, 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 insktų 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).

Šalutiniai poveikiai, pasireiškę vaikams ir paaugliams
Apskritai, šalutiniai poveikiai, pasireiškę Svariya gydytiems vaikams ir paaugliams, pagal savo pobūdį buvo panašūs kaip suaugusiems ir dažniausiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Šalutiniai poveikiai, kurie buvo dažniau nustatyti vaikams ir paaugliams:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- galvos skausmas;
- karščiavimas;
- kraujavimas iš nosies;
- vėmimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- padažnėjęs širdies plakimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti padidėjusį bilirubino (tulžies pigmento) kiekį;
- trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų, kurie yra kraujui krešėti padedančios ląstelės, kiekis);
- gausus mėnesinių kraujavimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- kraujo tyrimai gali rodyti padidėjusį tam tikro tipo bilirubino (tiesioginio bilirubino, tulžies pigmento) kiekį.

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 Svariya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvieno paketėlio po „EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

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

Kas yra Svariya sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas.
- Pagalbinės medžiagos yra
- mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, povidonas K30, makrogolglicerolio hidroksistearatas, natrio laurilsulfatas, sukralozė, maltodekstrinas, raudonasis geležies oksidas, pipirmėčių kvapioji medžiaga, trietilcitratas, glicerolis.

Svariya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Svariya 15 mg ir 20 mg burnoje disperguojamos plėvelės yra šviesiai raudonos spalvos stačiakampio formos, burnoje tirpstančios plonos plėvelės.

Kiekviena burnoje disperguojama plėvelė yra supakuota į 4 sluoksnių laminuotą pakuotę (t. y. popieriaus/PET/Al/PE paketėlį).

Pakuotės dydžiai:

10 burnoje disperguojamų plėvelių.
30 burnoje disperguojamų plėvelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatija
Gamintojas

APIS Labor GmbH
Resslstraβe 9
9065 Ebenthal, Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: https://www.ema.europa.eu