

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 33,92 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai geltonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „2,5“ bei trikampiu kitoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

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

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

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

- ŪKS

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

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

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

- VAL ir (arba) PAL

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

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

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

- ŪKS, VAL ir (arba) PAL

*Vartojimas kartu skiriant gydymą antitrombocitiniais vaistiniais preparatais*

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

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

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

*Praleista dozė*

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

*Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Xarelto*

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

*Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Xarelto gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Xarelto gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Xarelto keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir Xarelto, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Xarelto dozės, prieš vartojant kitą Xarelto dozę. Nutraukus Xarelto 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 Xarelto*

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Xarelto, 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.

*Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais*

Pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Xarelto 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 Xarelto reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Xarelto 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. 4.4 ir 5.2 skyrius).  
Su amžiumi didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### Kūno svoris

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

#### Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

#### Vaikų populiacija

Xarelto 2,5 mg tablečių saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra, todėl Xarelto 2,5 mg tablečių nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus.

#### Vartojimo metodas

Xarelto skirtas vartoti per burną.  
Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### Tablečių traiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Xarelto, tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre, ir suvartoti per burną.  
Sutraiškytą tabletę galima vartoti ir per skrandžio vamzdelį (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Aktyvus, 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, sukeltantys 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., nefracionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, eteksilatu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).

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

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

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

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

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

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

Gydymo laikotarpiu rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, paremtas gydymo antikoaguliantais praktika.

##### Hemoragijos rizika

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

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

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Taigi šiems pacientams reikia įvertinti Xarelto vartojimo kartu su dviem antitrombocitiniais vaistiniais preparatais riziką ir aterotrombozinių reiškinių profilaktikos naudą. Be to, pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Esant bet 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, Xarelto 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, Xarelto reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

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

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

Pacientams, kuriems neseniai atliktas transkateterinis aortos vožtuvo pakeitimas (TAVP), rivaroksabanas trombų susidarymo profilaktikos tikslu nevartotinas. Xarelto saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų,

patvirtinančių, kad Xarelto šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Xarelto šiems pacientams nerekomenduojamas.

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

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

##### *Pacientai, sergantys ŪKS*

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

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

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

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

#### Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotos epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant Xarelto 2,5 mg dozę kartu su antitrombocitinį poveikį turinčiomis medžiagomis, šiose situacijose nėra. Trombocitų agregacijos inhibitorių vartojimas turi būti nutrauktas kaip rekomenduojama gamintojo pateikiamoje preparato skyrimo informacijoje. Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas (žr. 5.2 skyrių). Tačiau tikslus laikotarpis, per kurį pasiekiamas pakankamai mažas antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui, nėra žinomas.

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

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

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

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

## Senyvi pacientai

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

## Dermatologinės reakcijos

Poregistracinio stebėjimo metu buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, susijusias su rivaroksabano vartojimu, įskaitant 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, intensyviu ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

## Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais 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 Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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



### Antikoagulantai

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

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

### NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

### SSRI / SNRI

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

### Varfarinas

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

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

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

### CYP3A4 induktoriai

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

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

### Kitas kartu skiriamas gydymas

Vartojant rivaroksabano kartu su midazolamu (CYP3A4 substratas), digoksinu (P-gp substratas), atorvastatinu (CYP3A4 ir P-gp substratas) arba omeprazolu (protonų pompos inhibitorius), klinikiniu

požiūriu reikšmingos farmakokinetinės arba farmakodinaminės sąveikos nustatyta nebuvo. Rivaroksabanas neslopina ir neindukuoja svarbiausių CYP izoformų, tokių kaip CYP3A4. Kliniškai reikšmingos sąveikos su maistu nustatyta nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

#### Laboratoriniai rodmenys

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

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

#### Nėštumas

Xarelto 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 Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

#### Žindymas

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

Xarelto 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	10 mg	39 paros
VTE profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams	3997	10 mg	39 paros
Giliųjų venų trombozės (GVT), plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojimo profilaktika	6790	1-21 para: 30 mg 22 para ir vėliau: 20 mg Ne anksčiau kaip po 6 mėnesių: 10 mg arba 20 mg	21 mėnuo

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, pradėjus standartinį gydymą antikoagulantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopido grelio 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 (2 lentelė) (taip pat žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą“). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

**2 lentelė. Kraujavimo\* ir anemijos reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės <sup>A</sup> aktyvumas kraujyje, padidėjęs GGT <sup>A</sup> aktyvumas	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				
Galūnių skausmas <sup>A</sup>	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs lipazės <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs amilazės <sup>A</sup> aktyvumas			

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

- A: 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 nepageidujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas. Remiantis šių tyrimų analize, nepageidujamų reakcijų dažnis nepadidėjo ir nebuvo nustatyta nė vienos naujos nepageidujamos reakcijos.

#### Atrinktų nepageidujamų reakcijų apibūdinimas

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

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

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidujamas 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 nepageidujamas 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 nepageidujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant

kraujavimui“). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekiami maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja. Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas (žiūrėti andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką).

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

### Gydymas esant kraujavimui

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

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

#### Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinės farmakologijos tyrime, kuriame suaugusiems sveikiems tiriamiesiems (n = 22) stebėtas rivaroksabano farmakodinaminio poveikio panaikinimas, buvo įvertintas dviejų skirtingų PKK, t. y. 3-jų faktorių PKK (II, IX ir X faktorių) ir 4-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 parametru. Tačiau, esant klinikinėms indikacijoms, rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.2 skyrių).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### ŪKS

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

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

Palyginti su placebo, rivaroksabanas reikšmingai sumažino pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtys nuo širdies ir kraujagyslių ligų, MI arba insultai. Naudingą poveikį lėmė mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir MI skaičiaus sumažėjimas, šis poveikis pasireiškė anksti ir tęsėsi visą gydymo laikotarpį, esant pastoviam gydymo efektui (žr. 4 lentelę ir 1 paveikslą). Be to, reikšmingai sumažėjo pirmoji antrinė vertinamoji baigtis (mirtys dėl bet kokios priežasties, MI ar insultas).

Papildoma retrospektyvinė analizė parodė, kad, palyginti su placebo, nominaliai reikšmingai sumažėjo stento trombozių dažnio rodiklis (žr. 4 lentelę). Pagrindinių saugumo baigčių (didžiojo kraujavimo reiškinų, nesusijusių su vainikinės arterijos šuntavimo operacija, taikant trombolizę po miokardo infarkto [ne CABG (angl. *non-coronary artery bypass graft*) TIMI (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)] dažnio rodiklis rivaroksabanu gydomiems pacientams buvo didesnis nei gavusiems placebo (žr. 6 lentelę). Vis tik mirtinų kraujavimo reiškinų, hipotenzijos, kurią reikėjo gydyti intraveniniais inotropiniais preparatais, ir chirurginės intervencijos, kuri taikyta dėl besitęsiančio kraujavimo, dažnio rodikliai rivaroksabano ir placebo vartojusiems tiriamiesiems buvo panašūs. 5 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, gydant pacientus, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI). Šiame PKI pacientų pogrupyje saugumo rezultatai buvo panašūs į bendrus saugumo rezultatus.

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

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

Tyrimo populiacija	Pacientai, kurie neseniai patyrė ūminį koronarinį sindromą <sup>a)</sup>	
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, N = 5114 n (%) Rizikos santykis (RS) (95 % PI) p-reiškė <sup>b)</sup>	Placebas N = 5113 n (%)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas arba insultas	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties, miokardo infarktas arba insultas	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Miokardo infarktas	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Insultas	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stento trombozė	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

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

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

\* statistiškai viršijantis

\*\* nominaliai reikšmingas

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

Tyrimo populiacija	Neseniai ūminį koronarinį sindromą patyrę pacientai, kuriems taikoma PKI <sup>a)</sup>	
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, N = 3114 n (%) RS (95 % PI) p-reikšmė <sup>b)</sup>	Placebas N = 3096 N (%)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas arba insultas	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Mirtis dėl bet kokios priežasties	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Miokardo infarktas	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Insultas	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stento trombozė	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

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

\*\* nominaliai reikšmingas

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

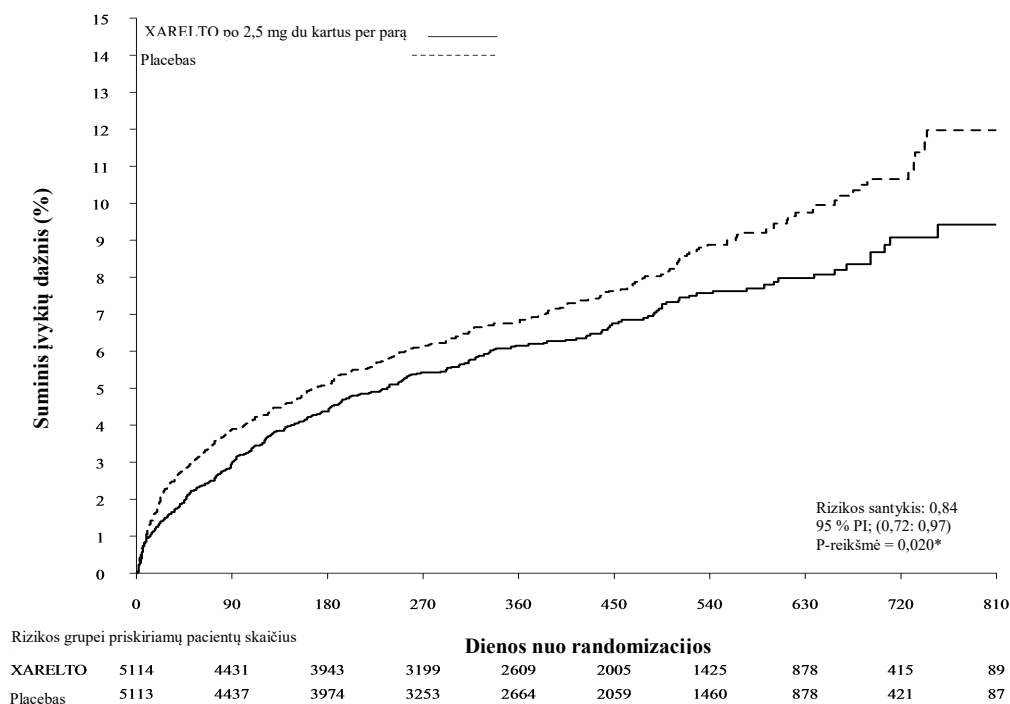
Tyrimo populiacija	Neseniai ūminį koronarinį sindromą patyrę pacientai <sup>a)</sup>	
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, N = 5115 n (%) RS (95 % PI) p-reikšmė <sup>b)</sup>	Placebas N = 5125 n (%)
Ne CABG TIMI didžiojo kraujavimo reiškinys	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001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

a) saugumo populiacija, taikytas gydymas

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

\* statistiškai reikšmingas

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



### VAL ir (arba) PAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**7 lentelė. III fazės tyrime COMPASS gauti veiksmingumo rezultatai**

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL <sup>a)</sup>					
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP N = 9152		ASR 100 mg VKP N = 9126			
	Pacientai, kuriems buvo reiškinų	KM %	Pacientai, kuriems buvo reiškinų	KM %	RS (95 % PI)	p vertė <sup>b)</sup>
Insultas, MI arba KV mirtis	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Insultas	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- KV mirtis	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mirtis dėl bet kokios priežasties	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Ūminė galūnių išemija	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

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

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

\* Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis.

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

**8 lentelė. III fazės tyrimo COMPASS saugumo rezultatai**

Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL <sup>a)</sup>		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 9152 n (NA rizikos %)	ASR 100 mg VKP N = 9126 n (NA rizikos %)	Rizikos santykis (95 % PI)  p vertė <sup>b)</sup>
Didysis kraujavimas pagal modifikuotą ISTH skalę	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Mirtinas kraujavimo reiškinys	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Simptominis kritinio organo kraujavimas (nemirtinas)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Operuotos vietos kraujavimas, dėl kurio prireikė pakartotinės operacijos (nemirtinas, ne kritinio organo)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14)  p = 0,65119
- Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos (nemirtinas, ne kritinio organo, kai neprireikė pakartotinės operacijos)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Su nakvyne ligoninėje	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001

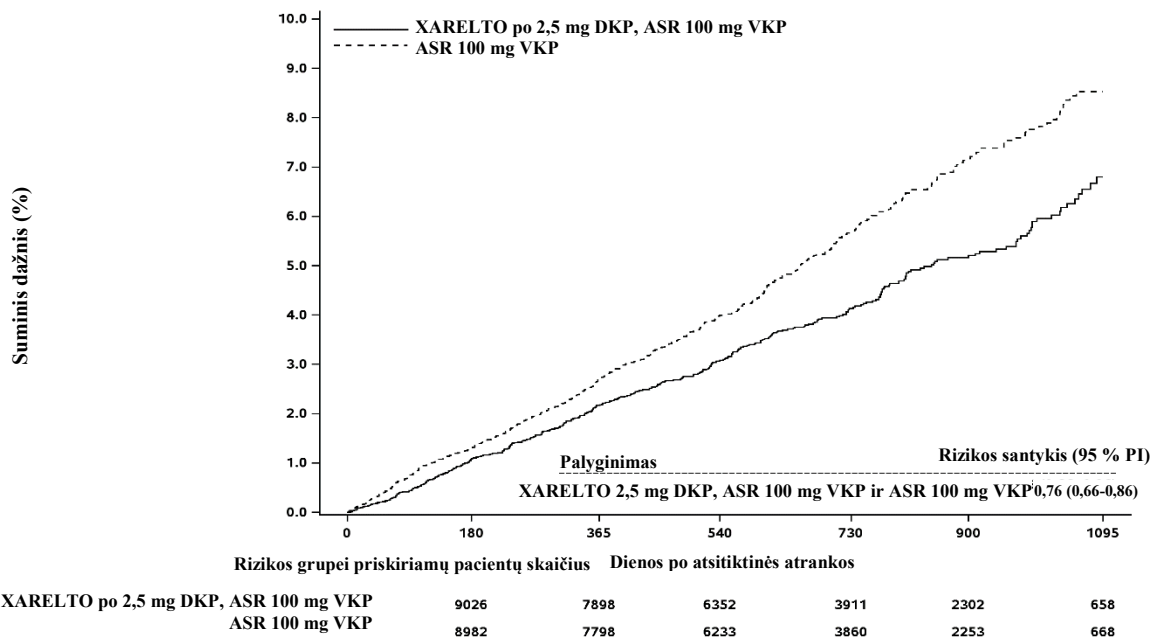
Tyrimo populiacija	Pacientai, sergantys VAL ir (arba) PAL <sup>a)</sup>		
Gydymo dozė	Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 9152 n (NA rizikos %)	ASR 100 mg VKP N = 9126 n (NA rizikos %)	Rizikos santykis (95 % PI)  p vertė <sup>b)</sup>
- Be nakvynės ligoninėje	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Didysis kraujavimas į virškinimo traktą	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Didysis kraujavimas į kaukolės vidų	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) ketinta gydyti tiriamoji grupė, pirminė analizė

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

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

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



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

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

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

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

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

Rivaroksabanas po 2,5 mg du kartus per parą, derinamas su ASR100 mg vieną kartą per parą, buvo pranašesnis už vien tik ASR, mažinant pagrindinių baigčių suminį rodiklį, kurį sudarė miokardo infarkto, išeminio insulto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės galūnės išemijos ir didelės amputacijos dėl kraujagyslių sutrikimų reiškiniai (žr. 9 lentelę). Pacientams, gydytiems rivaroksabanu ir ASR, padidėjo pagrindinis saugumo baigčių rodiklis, apibūdinantis didžiojo kraujavimo reiškinį pagal TIMI, o mirtino ar intrakranijinio kraujavimo reiškiniai jiems nepadaugėjo (žr. 10 lentelę). Antrinės veiksmingumo baigtys buvo tiriamos iš anksto numatyta, hierarchine tvarka (žr. 9 lentelę).



**9 lentelė. III fazės tyrimo VOYAGER PAD veiksmingumo rezultatai**

Tyrimo populiacija	Pacientai, kuriems dėl simptominės PAL neseniai atlikta apatinės galūnės revaskuliarizacijos procedūra <sup>a)</sup>		
<b>Vaistinių preparatų dozavimas</b>	<b>Rivaroksabanas po 2,5 mg DKP kartu su ASR 100 mg VKP, N = 3286 n (NA rizikos %)<sup>c)</sup></b>	<b>ASR 100 mg VKP N = 3278 n (NA rizikos %)<sup>c)</sup></b>	<b>Rizikos santykis (95 % PI) <sup>d)</sup></b>
<b>Pagrindinė veiksmingumo baigtis<sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5 %)</b>	<b>584 (17,8 %)</b>	<b>0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b>
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Išeminis insultas	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Mirtis nuo ŠKL	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Ūminė galūnės išemija <sup>f)</sup>	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Didelė amputacija dėl kraujagyslių sutrikimų	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
<b>Antrinė veiksmingumo baigtis</b>			
Neplanuota atskaitinė galūnės revaskuliarizacija dėl pasikartojančios galūnės išemijos	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 <sup>e)*</sup>
Hospitalizacija dėl trombinio pobūdžio vainikinių ar periferinių kraujagyslių sutrikimų (bet kurios apatinės galūnės)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 <sup>e)*</sup>
Mirtis dėl bet kokios priežasties	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE reiškiniai	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

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

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

c) Analizuojant tiriamojo duomenis, skaičiuojamas tik pirmąkart pasireiškęs baigties kriterijų atitinkantis reiškinys

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

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

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

\* Veiksmingumo baigties sumažėjimas buvo statistiškai pranašesnis

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

**10 lentelė. III fazės tyrimo VOYAGER PAD saugumo rezultatai**

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

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

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

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

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

#### VAL su širdies nepakankamumu

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

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

Pirminė veiksmingumo analizė (t. y. mirčių nuo bet kurios priežasties, MI arba insulto jungtinis rodmuo) neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupės, vartojusios po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą, ir placebo grupės; rizikos santykis (RS) lygus 0,94 (95 % PI 0,84–1,05), p = 0,270. Mirčių nuo bet kurios priežasties atvejų skaičius tarp rivaroksabano ir placebo grupių nesiskyrė (atvejų dažnis 100 pacientų metų; 11,41 palyginti su 11,63, RS: 0,98; 95 % PI: 0,87–1,10; p = 0,743). MI atvejų dažnis 100 pacientų metų (rivaroksabanui palyginti su placebo) buvo 2,08 palyginti su 2,52 (RS: 0,83; 95 % PI: 0,63–1,08; p = 0,165), o insulto atvejų dažnis 100 pacientų metų

buvo 1,08 palyginti su 1,62 (RS: 0,66; 95 % PI: 0,47–0,95;  $p = 0,023$ ). Pagrindinė saugumo išeitis (t. y. mirtino kraujavimo arba kraujavimo į kaukolės vidų, galinčio sukelti nuolatinę negalią, jungtinis rodmuo) pasireiškė 18 (0,7 %) pacientų, vartojusių po 2,5 mg rivaroksabano du kartus per parą gydymo grupėje, ir 23 (0,9 %) pacientams placebo grupėje (RS = 0,80; 95 % PI 0,43–1,49;  $p = 0,484$ ). Rivaroksabano grupėje, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingas didžiųjų kraujavimų pagal ISTH dažnio padidėjimas (atvejų dažnis 100 pacientų metų: 2,04 palyginti su 1,21, RS: 1,68; 95 % PI 1,18–2,39;  $p = 0,003$ ).

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

#### Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Atliekant tyrėjų remiamą, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo modelio daugiacentrį tyrimą, kurio vertinamąsias baigtis buvo numatyta vertinti akluoju būdu, rivaroksabanas buvo lyginamas su varfarinu, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas antifosfolipidinis sindromas ir nustatyta didelė tromboembolinių reiškinių rizika (visų trijų antifosfolipidinių antikūnų – vilkligės antikoagulantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praecityje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atsaikoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iesiems 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-iesiems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iesiems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

#### Vaikų populiacija

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

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

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

Išgertas rivaroksabanas beveik visas absorbuojamas ir, pavartojus 2,5 mg ir 10 mg dozes, biologinis geriamojo rivaroksabano prieinamumas yra didelis (80-100 %), nepriklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas vartojamas valgio metu, ar nevalgus. 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 nevalgus.

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 nevalgus, nei vartojant valgio metu. Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV %), svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

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

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

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

#### Pasiskirstymas

Daug vaistinio preparato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (apie 92-95 %); 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 daugiausia dėl sumažėjusio (tikrojo) bendro ir inkstų klirenso. Dozės koreguoti nereikia.

##### *Skirtingas svoris*

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

##### *Etniniai skirtumai*

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

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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

Rivaroksabano negalima vartoti pacientams, kurie serga kepenų ligomis, susijusiomis su koagulopatija ir klinikiniu 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 klirensu 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

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

#### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK / FD) buvo vertinamas tiriant rivaroksabano koncentraciją plazmoje ir keletą farmakodinamikos rodiklių (Xa faktoriaus slopinimą, PL, DATL, *Heptest*), paskyrus įvairias dozes (po 5-30 mg du kartus per parą). Rivaroksabano koncentracijos ir Xa faktoriaus aktyvumo santykį geriausiai apibūrina  $E_{max}$  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 ŪKS ir VAL ir (arba) PAL indikacijoms neištirti.

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

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

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, 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**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (2910)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Makrogolis (3350)  
Hipromeliozė (2910)  
Titano dioksidas (E 171)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### Sutraiškytos tabletės

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

Kartono dėžutės, kuriose yra po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 arba 196 plėvele dengtų tablečių PP / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10 × 1, 100 × 1 plėvele dengtų tablečių PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 pakuočių po 10 × 1 (100 plėvele dengtų tablečių) PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

DTPE buteliukai su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu, kuriuose yra po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### Tablečių sutraiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis

gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus 2,5 mg tablečių, enterinis maitinimas iškart nėra būtinas.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

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

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 26,51 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Šviesiai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „10“ bei trikampių kitoje pusėje.

## 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 Xarelto turi vartoti nedelsiant ir paskui kitą dieną tęsti vartojimą vieną kartą per parą kaip anksčiau.

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

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



Pacientams, sergantiems GVT arba PE, kurią išprovokavo didieji laikini rizikos veiksniai (t. y. neseniai atlikta chirurginė operacija arba trauma), reikia apsvarstyti trumpalaikį gydymą (bent 3 mėnesius). Pacientams, sergantiems išprovokuota GVT arba PE, nesusijusia su didžiaisiais laikiniais rizikos veiksniais, neišprovokuota GVT arba PE, arba anksčiau patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti 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 Xarelto 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti Xarelto 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).

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

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

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Xarelto 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 Xarelto*

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

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

#### *Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Xarelto gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Xarelto gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Xarelto keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir Xarelto, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Xarelto dozės, prieš vartojant kitą Xarelto dozę.

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

#### *Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas Xarelto*

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Xarelto, 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.

#### *Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais*

Pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Xarelto 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 Xarelto 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

Xarelto 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

Xarelto 10 mg tablečių saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra, todėl Xarelto 10 mg tablečių nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus.

### Vartojimo metodas

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

### Tablečių traiškymas

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

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

## **4.3 Kontraindikacijos**

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

Aktyvus, klinikinio požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukiantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, 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 heparinai (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, eteksilatu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikinio požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika, įskaitant 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, Xarelto vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Xarelto vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.9 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, dantenu, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų, įskaitant nenormalų kraujavimą iš makšties arba sustiprėjusį menstruacinį kraujavimą) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą rivaroksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant adekvatų klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti ir klinicinei akivaizdaus kraujavimo reikšmei įvertinti gali būti naudinga atlikti 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 Xarelto 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 hemoglobina. Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

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

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), rivaroksabano koncentracija plazmoje gali būti labai padidėjusi (vidutiniškai 1,6 karto) ir tai gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas 15-29 ml/min, Xarelto 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, Xarelto reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

Pacientams, kuriems neseniai atliktas transkateterinis aortos vožtuvo pakeitimas (TAVP), rivaroksabanas trombų susidarymo profilaktikos tikslu nevartotinas. Xarelto saugumas ir

veiksmingumas pacientams, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai, neištirti. Todėl nėra duomenų, patvirtinančių, kad Xarelto šiems pacientams užtikrina pakankamą antikoaguliacinį poveikį. Gydymas Xarelto šiems pacientams nerekomenduojamas.

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

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

#### Šlaunikaulio lūžio operacija

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

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

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

#### Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

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

Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę punkciją, reikia atsižvelgti į rivaroksabano farmakokinetines savybes. Epidurinio kateterio įvedimą arba pašalinimą ar spinalinę punkciją geriausia atlikti, kai rivaroksabano antikoaguliacinis poveikis yra mažas (žr. 5.2 skyrių).

Nuo paskutinės rivaroksabano dozės pavartojimo iki kateterio išėmimo turi praėti mažiausiai 18 valandų. Išėmus kateterį turi praėti 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, Xarelto 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 Xarelto 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, intensyviu ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

### Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais 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 Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

### Antikoagulantai

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

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

### NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

Kartu vartojant klopidoirelio (300 mg įsotinio 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 vykdamas 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 (atskiris atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

Norint iširti varfarino farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti TNS tyrimą, esant mažiausiai rivaroksabano koncentracijai ( $C_{\text{trough}}$ ) (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

Xarelto 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, Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

#### Žindymas

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

Xarelto 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	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 rūgštis, arba acetilsalicilo rūgštis ir klopidogrelis 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 reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Xarelto 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 ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>				
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Sutrikusi kepenų funkcija, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės <sup>A</sup> aktyvumas kraujyje, padidėjęs GGT <sup>A</sup> aktyvumas	Gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (kartu gali padidėti arba nepadidėti ALT), cholestazė, hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą)		
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				
Niežėjimas (įskaitant nedažnus generalizuoto niežėjimo atvejus), bėrimas, ekchimozė, kraujavimas į odą ir po oda	Dilgėlinė		Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				
Galūnių skausmas <sup>A</sup>	Hemartrozė	Kraujavimas į raumenis		Suspaudimo sindromas dėl kraujavimo
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		

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

- A: 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 nepageidajamų reiškinių duomenų rinkimo metodas. Remiantis šių tyrimų analize, nepageidajamų reakcijų dažnis nepadidėjo ir nebuvo nustatyta nė vienos naujos nepageidajamos reakcijos.

#### Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

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

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

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidajamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidajamas 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, pasiekiamą maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja. Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas (žiūrėti andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką).

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

### Gydymas esant kraujavimui

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

#### Veikimo mechanizmas

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

### Farmakodinaminis poveikis

Žmonėms buvo stebėtas nuo dozės priklausomas Xa faktoriaus slopinimas. Protrombino laiką (angl. *prothrombin time* [PL]) rivaroksabanas veikia priklausomai nuo dozės, stipriai koreliuojant su plazmos koncentracija (r vertė lygi 0,98), jei tyrimui naudojamas Neoplastin. Naudojant kitus reagentus, gaunami skirtingi rezultatai. PL nuskaitymas turi būti atliekamas per keletą sekundžių, nes TNS yra kalibruotas ir pritaikytas kumarinams ir jo negalima naudoti jokiems kitiems antikoagulantams. Pacientams, kuriems atliekama didžioji ortopedinė operacija, 5/95 procentilių PL (Neoplastin), praėjus 2-4 valandoms po tabletės pavartojimo (t. y. maksimalaus poveikio metu) svyravo nuo 13 iki 25 sekundžių (prieš operaciją bazinė vertė – nuo 12 iki 15 s).

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

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

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Rivaroksabano klinikinė programa buvo sukurta parodyti rivaroksabano veiksmingumą VTE, t. y. proksimalinės ir distalinės giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE), profilaktikai pacientams, kuriems atliekamos didžiosios ortopedinės apatinių galūnių operacijos. Daugiau kaip 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 simptomine 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 (simptomine 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	Rivaroksabanas 10 mg VKP 35 ± 4 dienos	Enoksaparinas 40 mg vieną k/p 35 ± 4 dienos	p	Rivaroksabanas 10 mg VKP 35 ± 4 dienos	Enoksaparinas 40 mg VKP 12 ± 2 dienos	p	Rivaroksabanas 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 peregistracinis, neintervencinis, atviras kohortinis tyrimas (XAMOS), kuriame dalyvavo 17413 pacientų, kuriems buvo atliekama klubo ar kelio didžioji ortopedinė operacija, siekiant rivaroksabaną palyginti su kitais farmakologiniais vaistinėmis preparatais, vartojamais trombozės profilaktikai (standartinė priežiūra) pagal realaus gyvenimo aplinkybes. Simptominė VTE pasireiškė 57 (0,6 %) pacientams rivaroksabano grupėje (n = 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 ( $\geq 2,0$ ). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama



atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

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

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

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). 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 terlitėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos  $P = 0,932$ ). Aukščiausioje terlitėje (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	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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 plus didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,849 (95 % PI: 0,633-1,139), nominali  $p$  reikšmė  $p = 0,275$ ). TNS reikšmės vidutiniškai 63 % laiko išliko terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 215 dienų, ir atitinkamai 57 %, 62 % bei 65 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio INR intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio teritilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos  $p = 0,082$ ). Aukščiausioje teritilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabaną, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

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

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

Tyrimo populiacija	4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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 plus didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė  $p = 0,0244$ ).

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

**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 <sup>a)</sup> 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabanas 20 mg 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 reiškinų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

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

Tyrimo populiacija	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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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).

<sup>+</sup> Rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (nominali reikšmė).

<sup>++</sup> 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 vertinamasis baigtis buvo numatyta vertinti akluoju būdu, rivaroksabanas buvo lyginamas su varfarinu, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas antifosfolipidinis sindromas ir nustatyta didelė tromboembolinių reiškinių rizika (visų trijų antifosfolipidinių antikūnų – vilkligės antikoagulantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praelyje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atsaokoje buvo nustatyta itin daug nepageidaujamų reiškinių atvejų. Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 569 dienos. Atsitiktinės atrankos būdu 59-iesiems pacientams buvo paskirta rivaroksabano 20 mg dozė (15 mg – pacientams, kurių kreatinino klirensas (K<sub>Cr</sub>) < 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-iesiems (7 proc.) rivaroksabano grupės pacientams ir 2-iesiems (3 proc.) varfarino grupės pacientams.

## Vaikų populiacija

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

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

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

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

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

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

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

### Pasiskirstymas

Daug vaistinio preparato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (apie 92-95 %); 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 klirensu. 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 klirensu 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**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (2910)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Makrogolis (3350)  
Hipromeliozė (2910)  
Titano dioksidas (E 171)  
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### Sutraiškytos tabletės



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

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

Kartono dėžutės, kuriose yra po 5, 10, 14, 28, 30 arba 98 plėvele dengtas tabletes PP / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10 × 1, 100 × 1 plėvele dengtų tablečių PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 pakuočių po 10 × 1 (100 plėvele dengtų tablečių) PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra 5, 10 arba 30 plėvele dengtų tablečių PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

DTPE buteliukai su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu, kuriuose yra po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

##### Tablečių sutraiškymas

Rivaroksabano tabletes galima sutraiškyti ir išmaišyti 50 ml vandens ir vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį, įsitikinus, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Po to vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Pavartojus 10 mg tablečių, enterinis maitinimas iškart nėra būtinas.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

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

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 24,13 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Raudonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „15“ bei trikampių kitoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Suaugusiems

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai,  $\geq 75$  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 suaugusiems*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto*

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

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

#### *Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Xarelto gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Xarelto gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Xarelto keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir Xarelto, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Xarelto dozės, prieš vartojant kitą Xarelto dozę. Nutraukus Xarelto 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 Xarelto keičiamas gydymu VKA, po pirmosios VKA dozės dar 48 valandas reikia kartu vartoti Xarelto. 2 dienas pavartojus abu vaistinius preparatus, prieš vartojant kitą numatytą Xarelto dozę, reikia iširti TNS. Patariama toliau kartu vartoti Xarelto ir VKA, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Nutraukus Xarelto vartojimą, TNS patikimai galima iširti praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau pateiktą informaciją ir 4.5 skyrių).

#### *Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų keitimas Xarelto*

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems suaugusiems pacientams ir vaikams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Xarelto, 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.

#### *Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais*

Nutraukite Xarelto vartojimą ir pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Xarelto 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 Xarelto 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<sup>2</sup>): 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<sup>2</sup>): Xarelto vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Xarelto 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*

Suaugusiesiems 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*

Xarelto vartojimas gali būti pradamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoagulantais, gydymas Xarelto turi būti pradamas 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 Xarelto, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoagulantų vartojimo rekomendacijų gaires.

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

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

*Vaikų populiacija*

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

Vartojimo metodas

*Suaugusiesiems*

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

*Tablečių sutraiškymas*

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

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

*Vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 30 kg iki 50 kg*

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

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

Tabletės negalima padalyti, norint skirti dalį tabletės dozės.

*Tablečių sutraiškymas*

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia skirti Xarelto granules geriamajai suspensijai. Jeigu išrašius 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozes, nėra galimybės nedelsiant įsigyti geriamosios suspensijos, tada ją galima gauti, prieš pat vartojimą sutraiškčius 15 mg arba 20 mg tabletę, sumaišius ją su vandeniu arba obuolių tyre ir suvartojus per burną.

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

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Aktyvus, klinikiniu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeltys 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 heparinai (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, dabigatranu, 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, Xarelto vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Xarelto vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.9 skyrių).

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

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

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

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

##### *Vaikų populiacija*

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

##### Sutrikusi inkstų funkcija

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,

Xarelto 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, Xarelto reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Xarelto nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/ min./1,73 m<sup>2</sup>), nes nėra klinikinių duomenų.

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

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



### 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 emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Xarelto, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Xarelto veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

### 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 antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 15 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra.

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

Remiantis bendromis farmakokinetinėmis savybėmis, ketinant ištraukti epidurinę 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.

Xarelto 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, Xarelto 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 Xarelto 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, intensyviai ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

### Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

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

Sąveikos apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Toliau pateikti sąveikos duomenys buvo gauti tiriant suaugusius, ir vaistinių preparatų 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 Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

#### Antikoagulantai

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

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

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

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

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

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

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

#### Varfarinas

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

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

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

Farmakokinetinės varfarino ir rivaroksabano sąveikos nustatyta nebuvo.

#### CYP3A4 induktoriai

Rivaroksabano vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais 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

Xarelto 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 placenta, Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

#### Žindymas

Xarelto saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Xarelto 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**

Xarelto gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: apalpinimą (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	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 klopidoirelio 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 (žr. taip pat 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 reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

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

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



Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs lipazės <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs amilazės <sup>A</sup> aktyvumas			
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

- A: 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 nepageidajamų reiškinių duomenų rinkimo metodas. Remiantis šių tyrimų analize, nepageidajamų reakcijų dažnis nepadidėjo ir nebuvo nustatyta nė vienos nepageidajamos reakcijos.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant Xarelto. 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, veikliuojų vaistiniu preparatu kontroliuojamus tyrimus su vaikais, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų. Rivaroksabano ir palyginamojo vaistinio preparato saugumo duomenys įvairiose vaikų amžiaus grupėse daugiausiai buvo panašūs. Apskritai 412 vaikų ir paauglių, gydytų rivaroksabanu, saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusių populiacijoje gautus duomenis ir nuoseklūs skirtinguose amžiaus pogrupiuose, nors vertinimo galimybė buvo ribota dėl nedidelio pacientų skaičiaus.

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

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 pasiekama 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 simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems suaugusiems ir vaikams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo 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 nepašalinama.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

Rivaroksabanas yra labai selektyvus tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, biologiškai įsisavinamas geriant. Xa faktoriaus slopinimas sutrikdo vidinius ir išorinius kelius kraujo koaguliacijos procese, slopindamas trombino gamybą ir trombo susidarymą. Rivaroksabanas neslopina trombino (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  $\mu\text{g/l}$  galima nustatyti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (vaikams nustatytos rivaroksabano koncentracijos plazmoje intervalus žr. 13 lentelėje 5.2 skyriuje). Vaikams atliekant anti-Xa tyrimą, skirtą kiekybiškai įvertinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje, būtina orientuotis į apatinę kiekybinio vertinimo ribą. Veiksmingumo ir saugumo reikšminių slenkstis nenustatytas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

Pagrindiniame dvigubai koduotame ROCKET AF tyrime, 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 vaistais, 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**

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>ITT veiksmingumo analizė pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas</b>		
<b>Gydymo dozė</b>	<b>Rivaroksabanas 20 mg vieną kartą per parą (15 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas) Įvykių dažnis (100-ai pacientų metų)</b>	<b>Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0)  Įvykių dažnis (100-ai pacientų metų)</b>	<b>RS (95 % PI) p reikšmė, geresnio rezultato tyrimas</b>
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**

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>Pacientai, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas<sup>a)</sup></b>		
<b>Gydymo dozė</b>	<b>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)</b>	<b>Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0)  Įvykių dažnis (100-ui pacientų metų)</b>	<b>RS (95 % PI) p reikšmė</b>
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<sub>2</sub> skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0 XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal CHADS<sub>2</sub> 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-ai 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 žvalgomas tyrimas su akla vertinamąja baigtimi (X-VERT) buvo atliktas su 1504 pacientais (kurie buvo anksčiau gydyti arba negydyti geriamaisiais antikoagulantais), 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 žvalgomas 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 klinikiniam 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 klopidoirelio [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 klinikuose 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 ( $\geq 2,0$ ). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

*Einstein Extention* tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės 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 placebo.

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

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). Kartą per parą po 20 mg vartojamas rivaroksabanas ir kartą per parą po 10 mg vartojamas rivaroksabanas buvo lyginami su 100 mg acetilsalicilo rūgšties, vartojamos vieną kartą per parą.

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

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

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikinio 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 <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

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

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

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

Tyrimo populiacija	4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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 plus didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė  $p = 0,0244$ ).

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

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

Tyrimo populiacija	1197 tiriamieji tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

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

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

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

Tyrimo populiacija	3396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
	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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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 reiškinų, dėl kurių prireikė hospitalizacijos, atvejų dažnis 100-ui pacientų metų svyravo nuo 0,64 (95 % PI 0,40-0,97) Jungtinėje Karalystėje iki 2,30 (95 % PI 2,11-2,51) Vokietijoje. Kraujavimas, dėl kurio prireikė hospitalizacijos, pasireiškė tokiais dažniais 100-ui pacientų metų: 0,31 (95 % PI 0,23-0,42) intrakranijinio kraujavimo atveju, 0,89 (95 % PI 0,67-1,17) kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, 0,44 (95 % PI 0,26-0,74) urogenitalinio kraujavimo atveju ir 0,41 (95 % PI 0,31-0,54) kitokio kraujavimo atveju.

### Vaikų populiacija

#### VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams

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

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

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

22-iems iš GSVST sergančių pacientų buvo nustatyta CNS infekcija (13 pacientų rivaroksabano grupėje ir 9 pacientai lyginamojoje grupėje).

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

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

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

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

**11 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje**

<b>Reiškinys</b>	<b>Rivaroksabanas N = 335*</b>	<b>Palyginamasis vaistinis preparatas N = 165*</b>
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

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

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

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

#### Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

#### Vaikų populiacija

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

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

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 nevalgus. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar  $C_{max}$  nepakinta.

20 mg tabletę vartojant nevalgus, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgus, 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.

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

#### *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*

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

#### Biotransformacija ir eliminacija

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

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

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

### *Vaikų populiacija*

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

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis*

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 klirensu 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<sup>2</sup>), 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 ( $\mu\text{g/l}$ ) statistikos suvestinė (geometrinis vidurkis (90 % intervalas)) pagal dozavimo režimą ir amžių**

Laiko intervalai								
<b>VKP</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt; 18 metų</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 metų</b>				
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)				
<b>DKP</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 metų</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt; 6 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 metai</b>		
2,5-4 val. po vartojimo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NA		
10-16 val. po vartojimo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NA-NA)		
<b>TKP</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt;2 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt;0,5 metų</b>
0,5-3 val. po vartojimo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 val. po vartojimo	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

VKP = vieną kartą per parą, DKP = du kartus per parą, TKP = tris kartus per parą, NA = neapskaičiuotas

Reikšmės, mažesnės už mažiausią kiekybinio nustatymo ribą (MKNR), buvo pakeistos 1/2 MKNR, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus (MKNR = 0,5  $\mu\text{g/l}$ ).

#### 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  $E_{\text{max}}$  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  $\mu\text{g/l}$ ). 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, vienkartinų dozių toksiškumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio jaunikliams ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Poveikis, stebimas kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, 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 reprodukcinių toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz.,

hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinių 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 atveju periinsuliarinėje galvos smegenų dalyje. Akivaizdžių duomenų, rodančių specifinį toksinį poveikį tiksliniams organams, nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (2910)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Makrogolis (3350)  
Hipromeliozė (2910)  
Titano dioksidas (E 171)  
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### Sutraiškytos tabletės

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10, 14, 28, 42 arba 98 plėvele dengtas tabletes PP / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10 × 1, 100 × 1 plėvele dengtų tablečių PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 pakuočių po 10 × 1 (100 plėvele dengtų tablečių) PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse..

Kartono dėžutės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

DTPE buteliukai su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu, kuriuose yra po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Tablečių sutraiškymas

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

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

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

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 21,76 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rudai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „20“ bei trikampių kitoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiems

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai,  $\geq 75$  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 suaugusiems*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Xarelto 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 Xarelto 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.

- 50 kg arba didesnis kūno svoris:  
rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano dozę vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė.
- 30-50 kg kūno svoris:  
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 Xarelto 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 Xarelto*

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

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

#### *Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Xarelto gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Xarelto gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Pacientams, kuriems gydymas Xarelto keičiamas gydymu VKA, VKA reikia skirti kartu, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Pirmąsias dvi gydymo keitimo paras reikia skirti standartinę pradinę VKA dozę, po to VKA dozę reikia parinkti atsižvelgiant į TNS reikšmes. Kol pacientas vartoja ir Xarelto, ir VKA, TNS reikia tirti ne anksčiau nei 24 valandos po ankstesnės Xarelto dozės, prieš vartojant kitą Xarelto dozę. Nutraukus Xarelto 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 Xarelto keičiamas gydymu VKA, po pirmosios VKA dozės dar 48 valandas reikia kartu vartoti Xarelto. 2 dienas pavartojus abu vaistinius preparatus, prieš vartojant kitą numatytą Xarelto dozę, reikia iširti TNS. Patariama toliau kartu vartoti Xarelto ir VKA, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Nutraukus Xarelto vartojimą, TNS patikimai galima iširti praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau pateiktą informaciją ir 4.5 skyrių).

#### *Parenteriniu būdu vartojamų antikoaguliantų keitimas Xarelto*

Parenterinius antikoaguliantus vartojantiems suaugusiems pacientams ir vaikams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Xarelto, 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.

#### *Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais*

Nutraukite Xarelto vartojimą ir pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Xarelto 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 Xarelto 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<sup>2</sup>): 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<sup>2</sup>): Xarelto vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Xarelto 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*

Suaugusiesiems 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*

Xarelto vartojimas gali būti pradamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Kardioversijai, atliekamai stebint procedūrą transezofagine echokardiograma (TEE), pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoagulantais, gydymas Xarelto turi būti pradamas 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 Xarelto, kaip išrašyta. Pacientams, kuriems yra atliekama kardioversija, sprendimas, ar galima pradėti gydymą vaistiniu preparatu ir kokia turi būti gydymo trukmė, priimamas, atsižvelgus į antikoagulantų vartojimo rekomendacijų gaires.

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

Patirtis, papildant gydymą P2Y12 inhibitoriumi skiriant sumažintą Xarelto 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba Xarelto 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*

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

Vartojimo metodas

*Suaugusiesiems*

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

*Tablečių sutraiškymas*

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Xarelto, tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre, ir suvartoti per burną. Pavartojus sutraiškytą Xarelto 15 mg arba 20 mg plėvele dengtą tablečių, reikia nedelsiant pavalgyti.

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

*Vaikai ir paaugliai, sveriantys daugiau kaip 50 kg*

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

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

Tabletės negalima padalyti, norint suvartoti dalį tabletėje esančios dozės.

*Tablečių sutraiškymas*

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia skirti Xarelto granules geriamajai suspensijai. Jeigu išrašius 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozes, nėra galimybės nedelsiant įsigyti geriamosios suspensijos, tada ją galima gauti, prieš pat vartojimą sutraiškiant 15 mg arba 20 mg tabletę, sumaišius ją su vandeniu arba obuolių tyre ir suvartojus per burną.

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

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Aktyvus, klinikiniu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeltys 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., nefracionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, 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 požūriu 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, Xarelto vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Xarelto vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.9 skyrių).

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

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

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

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

##### *Vaikų populiacija*

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,

Xarelto 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, Xarelto reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Xarelto nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/ min./1,73 m<sup>2</sup>), nes nėra klinikinių duomenų.

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

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

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

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

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

### 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, praityje 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 emboliją sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolektomiją, Xarelto, kaip alternatyvus vaistinis preparatas nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Xarelto veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

### 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 antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 20 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra.

Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant 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 epidurinę 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.

Xarelto 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, Xarelto 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 Xarelto 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, intensyviai ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

### Informacija apie pagalbines medžiagas

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

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

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

Sąveikos apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Toliau pateikti sąveikos duomenys buvo gauti tiriant suaugusius, ir vaistinių preparatų 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 Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

#### Antikoagulantai

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

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

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

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

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

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

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

#### SSRI / SNRI

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

#### Varfarinas

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

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

Norint iširti varfarino farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti TNS tyrimą, esant mažiausiai rivaroksabano koncentracijai ( $C_{\text{trough}}$ ) (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 stipriais CYP3A4 induktoriais 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

Xarelto 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 placenta, Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

#### Žindymas

Xarelto saugumas ir veiksmingumas žindymams neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rivaroksabanas išsiskiria į motinos pieną. Todėl Xarelto 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**

Xarelto 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

Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
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 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 reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

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

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs lipazės <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs amilazės <sup>A</sup> aktyvumas			
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

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

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant Xarelto. 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, veikliuojų vaistiniu preparatu kontroliuojamus tyrimus su vaikais, kurių amžius buvo nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų. Rivaroksabano ir palyginamojo vaistinio preparato saugumo duomenys įvairiose vaikų amžiaus grupėse daugiausiai buvo panašūs. Apskritai 412 vaikų ir paauglių, gydytų rivaroksabanu, saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusių populiacijoje gautus duomenis ir nuoseklūs skirtinguose amžiaus pogrupiuose, nors vertinimo galimybė buvo ribota dėl nedidelio pacientų skaičiaus.

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

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 pasiekiami 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 simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo ląstelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Jei kraujavimo negalima sustabdyti anksčiau paminėtomis priemonėmis, reikia spręsti dėl specifinio Xa faktoriaus inhibitoriaus neutralizuojančio vaistinio preparato (andeksaneto alfa), kuris yra rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, ar specifinio prokoaguliacinio preparato, pvz., protrombino komplekso koncentrato (PKK), aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato (APKK) ar rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių vaistinių preparatų rivaroksabanu gydomiems suaugusiems ir vaikams yra labai ribota. Ši rekomendacija taip pat yra paremta ribotais ikiklinikiniais duomenimis. Reikia iš naujo 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 nepašalinama.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

Rivaroksabanas yra labai selektyvus tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, biologiškai įsisavinamas geriant. Xa faktoriaus slopinimas sutrikdo vidinius ir išorinius kelius kraujo koaguliacijos procese, slopindamas trombino gamybą ir trombo susidarymą. Rivaroksabanas neslopina trombino (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  $\mu\text{g/l}$  galima nustatyti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (vaikams nustatytos rivaroksabano koncentracijos plazmoje intervalus žr. 13 lentelėje 5.2 skyriuje). Vaikams atliekant anti-Xa tyrimą, skirtą kiekybiškai įvertinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje, būtina orientuotis į apatinę kiekybinio vertinimo ribą. Veiksmingumo ir saugumo reiškinį 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 vaistais, 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. Protokola 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**

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>Pacientai, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas<sup>a)</sup></b>		
<b>Gydymo dozė</b>	<b>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)</b>	<b>Varfarinas, titruotas iki tikslinės TNS reikšmės 2,5 (terapinis intervalas nuo 2,0 iki 3,0)  Įvykių dažnis (100-ui pacientų metų)</b>	<b>RS (95 % PI) p reikšmė</b>
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 klinikinio 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<sub>2</sub> skalę buvo 1,9, o pagal HAS-BLED skalę – 2,0 XANTUS tyrime, o ROCKET AF tyrime vidutiniai balai pagal CHADS<sub>2</sub> 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 antikoagulantais), 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 klinikiniam 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 klopidoirelio [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 reiškinų, 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 klinikuose 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 savaitių 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 ( $\geq 2,0$ ). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

*Einstein Extention* tyrime buvo vertinta pasikartojančios GVT ir PE profilaktika ir tirti 1197 pacientai, sergantys GVT arba PE. Pacientams, kuriems buvo baigtas 6-12 mėnesių trukmės 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 placebo.

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

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 3396 pacientai, patyrę patvirtintą simptominę GVT ir (arba) PE ir užbaigę 6-12 mėnesius trukusį gydymą antikoagulantais, buvo tiriama mirtinos PE arba nemirtinos pasikartojančios simptominės GVT arba PE profilaktika. Pacientai, kuriems buvo tęstinio gydymo terapinėmis antikoagulantų dozėmis indikacijų, tyrime nedalyvavo. Gydymo trukmė siekė iki 12 mėnesių, priklausomai nuo atsitiktinių imčių atrankos datos, kuri buvo individuali (mediana: 351 diena). 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 enoksapariną / VKA ( $p < 0,0001$  (ne blogesnio rezultato tyrimas); RS: 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 ((95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė  $p = 0,027$ ) rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksapariną / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio tertilese ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos  $P = 0,932$ ). Aukščiausioje tertileje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

Pirminio saugumo rezultatai (didžiųjų arba klinikinio 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 <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1718
Simptominė pasikartojanti VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptominė pasikartojanti PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (0,1 %)	0
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

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

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

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

Tyrimo populiacija	4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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 plus didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967), nominali p reikšmė  $p = 0,0244$ ).

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

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

Tyrimo populiacija	1197 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 12 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

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

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

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

Tyrimo populiacija	3396 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos profilaktiką		
	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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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 baigčiu, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5 142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartinė antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabano, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau nepaisant to liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS-iai, lyginant rivaroksabaną su standartinė terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40-1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54-1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24-1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

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

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

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

**11 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pagrindinio gydymo laikotarpio pabaigoje**

Reiškinys	Rivaroksabanas N = 335*	Palyginamasis vaistinis preparatas N = 165*
Pasikartojanti VTE (pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis)	4 (1,2 %, 95 % PI 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % PI 1,2 % - 6,6 %)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas, nustatytas kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	5 (1,5%, 95 % PI 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % PI 1,6 % - 7,6 %)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + besimptomis pablogėjimas + jokių pokyčių kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	21 (6,3 %, 95 % PI 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % PI 7,3 % - 17,4 %)
Normalus vaizdas, kartojant vaizdo atkūrimo tyrimą	128 (38,2 %, 95 % PI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % PI 19,8 % - 33,0 %)
Sudėtiniai reiškiniai: simptominė pasikartojanti VTE + 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

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

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

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

#### Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

#### Vaikų populiacija

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

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

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 nevalgus. Vartojant 2,5 mg ir 10 mg dozes valgio metu, rivaroksabano AUC ar  $C_{max}$  nepakinta.

20 mg tabletę vartojant nevalgus, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgus, 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.

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

#### *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*

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

#### Biotransformacija ir eliminacija

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

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

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

### *Vaikų populiacija*

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

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis*

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

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams nustatyta didesnė koncentracija plazmoje nei jaunesniems pacientams, ir vidutinė AUC vertė buvo apytiksliai 1,5 karto didesnė 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 klirensą tyrimus. Asmenims, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-49 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15-29 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, rivaroksabano koncentracija plazmoje (AUC) buvo atitinkamai 1,4, 1,5 ir 1,6 karto padidėjusi. Atitinkamai buvo ryškesnis farmakodinaminio poveikio sustiprėjimas. Asmenims, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bendras Xa faktoriaus aktyvumo slopinimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,5, 1,9 ir 2,0 karto, palyginti su sveikais savanoriais; PL pailgėjimas buvo padidėjęs atitinkamai 1,3, 2,2 ir 2,4 karto. Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min, nėra.

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

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

1 metų amžiaus arba vyresniems vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), 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 ( $\mu\text{g/l}$ ) statistikos suvestinė (geometrinis vidurkis (90 % intervalas)) pagal dozavimo režimą ir amžių**

Laiko intervalai								
<b>VKP</b>	<b>N</b>	<b>12 -&lt; 18 metų</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 metų</b>				
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)				
<b>DKP</b>	<b>N</b>	<b>6 -&lt; 12 metų</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt; 6 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 metai</b>		
2,5-4 val. po vartojimo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NA		
10-16 val. po vartojimo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NA-NA)		
<b>TKP</b>	<b>N</b>	<b>2 -&lt;6 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt;2 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5 -&lt;2 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt;0,5 metų</b>
0,5-3 val. po vartojimo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 val. po vartojimo	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

VKP = vieną kartą per parą, DKP = du kartus per parą, TKP = tris kartus per parą, NA = neapskaičiuotas

Reikšmės, mažesnės už mažiausią kiekybinio nustatymo ribą (MKNR), buvo pakeistos 1/2 MKNR, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus (MKNR = 0,5  $\mu\text{g/l}$ ).

#### 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  $E_{\text{max}}$  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  $\mu\text{g/l}$ ). 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, vienkartinė 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 reprodukcinių toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz.,

hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybines 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 atveju periinsuliarinėje galvos smegenų dalyje. Akivaizdžių duomenų, rodančių specifinį toksinį poveikį tiksliniams organams, nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (2910)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Makrogolis (3350)  
Hipromeliozė (2910)  
Titano dioksidas (E 171)  
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### Sutraiškytos tabletės

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10, 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletes PP / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra po 10 × 1, 100 × 1 plėvele dengtų tablečių PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 10 pakuočių po 10 × 1 (100 plėvele dengtų tablečių) PP / aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

DTPE buteliukai su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu, kuriuose yra po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Tablečių sutraiškymas

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

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

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

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

Pakuotė gydymui pradėti

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 24,13 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 21,76 mg laktozės (monohidrato pavidalu), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

15 mg plėvele dengtos tabletės: raudonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „15“ bei trikampiu kitoje pusėje.

20 mg plėvele dengtos tabletės: rudai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės (diametras – 6 mm, išlinkimo radiusas – 9 mm), paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „20“ bei trikampiu kitoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

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

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

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

Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT arba PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė



pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavyzdžiui, sergantiems komplikuotomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Xarelto 10 mg vieną kartą per parą, patyrusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvarstyti Xarelto 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).

	<b>Laikotarpis</b>	<b>Dozavimo režimas</b>	<b>Bendra paros dozė</b>
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

Xarelto pakuotė gydymui pradėti keturioms savaitėms skirta pacientams, kuriems, pradedant nuo 22 vaistinio preparato vartojimo paros, keisis dozavimas iš po 15 mg du kartus per parą į 20 mg vieną kartą per parą (žr. 6.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems nuspręsta skirti 15 mg vaistinio preparato vieną kartą per parą nuo 22 vaistinio preparato vartojimo paros, tiekiamos pakuotės, kurių sudėtyje yra tik 15 mg plėvele dengtos tabletės (žr. dozavimo nurodymus skyriuje „Ypatingos populiacijos“ žemiau).

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

Jei pacientas pamiršo pavartoti Xarelto 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 Xarelto*

Pacientams, kurie gydomi nuo GVT, PE ir kuriems taikoma šių sutrikimų pasikartojimo profilaktika, gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Xarelto pradėti, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalized ratio [INR]*) yra  $\leq 2,5$ .

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

#### *Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

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

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

### *Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas Xarelto*

Parenterinius antikoagulantus vartojantiems pacientams nutraukite parenterinio antikoagulianto vartojimą ir pradėkite Xarelto, 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.

### *Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoagulantais*

Pirmąją parenteriniu būdu vartojamo antikoagulianto dozę skirkite tuo metu, kai turėjo būti vartojama kita Xarelto 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 Xarelto reikia vartoti atsargiai. Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

- GVT gydymui, PE gydymui ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktikai pirmąsias tris savaites reikia skirti po 15 mg du kartus per parą.  
Po to, kai rekomenduojama dozė yra 20 mg vieną kartą per parą, jei paciento kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvarstyti dozės sumažinimą nuo 20 mg 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).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Xarelto 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*

Xarelto pakuotės gydymui pradėti negalima vartoti vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, nes ji specialiai sukurta suaugusių pacientų gydymui ir netinka vartoti vaikams.

#### Vartojimo metodas

Xarelto skirtas vartoti per burną.

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

#### Tablečių traiškymas

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Xarelto tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė, ir suvartoti per burną. Pavartojus sutraiškytą Xarelto 15 mg arba 20 mg plėvele dengtą tablečių, reikia nedelsiant pavalgyti. Sutraikytą tabletę galima skirti per skrandžio vamzdelį (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

### 4.3 Kontraindikacijos

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

Aktyvus, klinikiškai 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., nefracionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, 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 klinikiškai 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, Xarelto vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Esant padidėjusios kraujavimo rizikos būklėms, šį vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Xarelto vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.9 skyrių).

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

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

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

Nors įprastinėmis sąlygomis rivaroksabano koncentracijos stebėti nereikia, išimtiniais atvejais, kai, žinant rivaroksabano koncentraciją, būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus arba

skubios chirurginės operacijos atveju, šią koncentraciją gali būti naudinga įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

#### 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, Xarelto 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, Xarelto reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Xarelto 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 ir trombocitų agregacijos inhibitoriais arba selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ir serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI). Pacientams, kuriems yra opinės virškinimo trakto ligos rizika, gali būti apsvarstytas atitinkamas profilaktinis gydymas (žr. 4.5 skyrių).

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant rivaroksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir

anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

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

Gydant plaučių embolija sergančius pacientus, kurių yra nestabili hemodinamika arba kuriems galima taikyti trombolizę ar plaučių embolėktomiją, Xarelto, kaip alternatyvius vaistinius preparatus nefrakcionuotam heparinui, nerekomenduojamas, nes Xarelto veiksmingumas ir saugumas šiomis klinikinėmis aplinkybėmis neištirti.

#### Spinalinė / epidurinė anestezija arba punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar pakartotinės epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozę, šiose situacijose nėra.

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

Remiantis bendromis farmakokinetinėmis savybėmis, ketinant ištraukti epidurinį kateterį, po paskutinio rivaroksabano pavartojimo turi praeiti laikotarpis, atitinkantis mažiausiai 2 pusinės eliminacijos laikus, pvz., 18 valandų jauniems pacientams ir 26 valandos senyviems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Išėmus kateterį turi praeiti mažiausiai 6 valandos iki kitos rivaroksabano dozės vartojimo. Jei įvyksta trauminė punkcija, rivaroksabano skyrimas turi būti atidedamas 24 valandoms.

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

Jeigu reikia atlikti invazinę procedūrą arba chirurginę intervenciją, jeigu tai įmanoma, Xarelto 15 mg / Xarelto 20 mg vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos, remiantis klinikiu 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 Xarelto 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, intensyviu ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

### Informacija apie pagalbines medžiagas

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

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu 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 Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

### Antikoagulantai

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

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

### NVNU ir (arba) trombocitų agregacijos inhibitoriai

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

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

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

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

### Varfarinas

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

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

Norint iširti varfarino farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti TNS tyrimą, esant mažiausiai rivaroksabano koncentracijai ( $C_{\text{trough}}$ ) (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

Xarelto 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, Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

### Žindymas

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

Xarelto 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	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 antikoagulantais	329	Pagal kūno svorį parenkama dozė, siekiant panašios ekspozicijos kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojantiems 20 mg rivaroksabano nuo GVT	12 mėnesių



Indikacija	Pacientų skaičius*	Bendra paros dozė	Ilgiausia gydymo trukmė
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas	7750	20 mg	41 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, patyrusiems ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)	10225	Atitinkamai 5 mg arba 10 mg, kartu vartojant arba acetilsalicilo rūgšties, arba acetilsalicilo rūgšties ir klopidogrelio arba tiklopidino	31 mėnuo
Aterotrombozinių reiškinių profilaktika pacientams, sergantiems 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 reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

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

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs lipazės <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs amilazės <sup>A</sup> aktyvumas			
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

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

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

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## **4.9 Perdozavimas**

Pranešta apie retus perdozavimo iki 1960 mg atvejus. Perdozavimo atveju, pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl kraujavimo komplikacijų arba kitų nepageidaujamų reakcijų (žr. skyrių „Gydymas esant kraujavimui“). Tikėtina, kad dėl ribotos absorbcijos, vartojant 50 mg ir didesnes rivaroksabano dozes, pasiekama maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja. Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas (andeksanetas alfa), rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas (žiūrėti andeksaneto alfa preparato charakteristikų santrauką).

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

### Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam rivaroksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą rivaroksabano dozę arba nutraukti gydymą. Rivaroksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 5 iki 13 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą 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 rūgštis, yra ribota, o patirties, skiriant aminokaprono rūgštis ir aprotinino rivaroksabano vartojantiems asmenims, nėra. Nei mokslinio naudos patvirtinimo, nei patirties, skiriant sisteminio hemostatiko desmopresino rivaroksabanu gydomiems pacientams, nėra. Daug rivaroksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepasišalina.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

#### Veikimo mechanizmas

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

#### Farmakodinaminis poveikis

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

Pacientams, kuriems 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).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika*

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

Keturiuose atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose III fazės klinikiškuose 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 savaitių 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 kartu su vitamino K antagonistu buvo skiriamas enoksaparinas, kol protrombino laikas / TNS pasiekė terapinį intervalą ( $\geq 2,0$ ). Gydymas buvo tęsiamas vitamino K antagonistu, kurio dozė buvo parenkama atsižvelgiant į protrombino laiko / TNS reikšmes ir siekiant, kad jos būtų terapiniame intervale tarp 2,0 ir 3,0.

*Einstein 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 placebo.

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

Tyrimo *Einstein Choice*, kuriame dalyvavo 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, tyrimo 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. 4 lentelę) rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksapariną / VKA ( $p < 0,0001$  (ne blogesnio rezultato tyrimas); rizikos santykis (RS): 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (pranašumo tyrimas)). Buvo nustatyta iš anksto specifikuota grynoji klinikinė nauda (pirminio veiksmingumo rezultato kriterijai plius didžiojo kraujavimo atvejai), esant RS 0,67 ((95 % PI: 0,47-0,95), nominali p reikšmė  $p = 0,027$ ) rivaroksabano naudai. TNS reikšmės vidutiniškai 60,3 % laiko buvo terapiniame intervale, kai vidutinė gydymo trukmė buvo 189 dienos, ir



atitinkamai 55,4 %, 60,1 % bei 62,8 % laiko 3, 6 ir 12 mėnesių trukmės gydymo grupėse. Enoksaparino / VKA grupėje nebuvo aiškaus ryšio tarp vidutinio centrinio TTR (angl. *Time in Target INR Range*, laiko iki tikslinio TNS intervalo nuo 2,0 iki 3,0) vienodo dydžio terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos P = 0,932). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,69 (95 % PI: 0,35-1,35).

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

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

Tyrimo populiacija	3449 pacientai, sergantys simptomine ūmine giliųjų venų tromboze	
Gydymo dozė ir trukmė	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 1731	Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 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. 5 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 terilėse ir pasikartojančios VTE dažnio (sąveikos p = 0,082). Aukščiausioje terilėje (vertinant pagal centrą) RS vartojant rivaroksabano, palyginti su varfarinu, buvo 0,642 (95 % PI: 0,277-1,484).

Tiriant pirminius saugumo rezultatus (didžiojo arba klinikiniu požiūriu reikšmingo ne didžiojo kraujavimo atvejus), rivaroksabano gydymo grupėje atvejų dažnis buvo šiek tiek mažesnis (10,3 % (249/2412)) negu 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).

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

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>4832 pacientai, sergantys ūmine simptomine PE</b>	
<b>Gydymo dozė ir trukmė</b>	<b>Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2419</b>	<b>Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 2413</b>
Simptominė pasikartojanti VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptominė pasikartojanti PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptominė PE ir GVT	0	2 (<0,1%)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoksapariną ne 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. 6 lentelę).

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

<b>Tyrimo populiacija</b>	<b>8281 pacientas, sergantis ūmine simptomine GVT arba PE</b>	
<b>Gydymo dozė ir trukmė</b>	<b>Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4150</b>	<b>Enoksaparinas / VKA <sup>b)</sup> 3, 6 arba 12 mėnesių N = 4131</b>
Simptominė pasikartojanti VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptominė pasikartojanti PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptominė PE ir GVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Didysis ar klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoksapariną ne 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 plus didžiojo kraujavimo atvejai): RS 0,771 ((95% PI: 0,614-0,967),

nominali p reikšmė  $p = 0,0244$ ).

*Einstein Extention* tyrime (žr. 7 lentelę) rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriant pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nereikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) tyrimas parodė didesnę atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą, palyginti su placebo.

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

Tyrimo populiacija	1197 pacientai tęsė pasikartojančios venų tromboembolijos gydymą ir profilaktiką	
	Rivaroksabanas <sup>a)</sup> 6 arba 12 mėnesių N = 602	Placebas 6 arba 1 mėnesių N = 594
Simptominė pasikartojanti VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptominė pasikartojanti PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptominė pasikartojanti GVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Mirtis dėl PE / mirtis, kai negalima atmesti PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Didžiojo kraujavimo atvejai	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinikiniu požiūriu reikšmingas ne didysis kraujavimas	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabano 20 mg vieną kartą per parą

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

Tyrimo *Einstein Choice* metu (žr. 8 lentelę), vertinant pirminius veiksmingumo rezultatus, 20 mg ir 10 mg rivaroksabano dozės buvo pranašesnės už 100 mg acetilsalicilo rūgšties dozę. Pacientų, vieną kartą per parą vartojusių 20 mg ir 10 mg rivaroksabano, pagrindinis saugumo rezultatas (didžiųjų kraujavimo reiškinų dažnis) buvo panašus kaip ir vartojusių 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

**8 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 atvesti 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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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).

<sup>+</sup> Rivaroksabanas 20 mg VKP, palyginti su ASR 100 mg VKP; RS = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (nominali reikšmė).

<sup>++</sup> 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 centru baigčių, įskaitant pasikartojančią VTE, didįjį kraujavimą ir mirtį, vertinimu. 5142 pacientai, kuriems pasireiškė ūminė GVT, buvo įtraukti į šį tyrimą ilgalaikio rivaroksabano saugumo, palyginti su standartinė antikoaguliacine terapija, nustatymui klinikinėje praktikoje. Didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių dažniai, vartojant rivaroksabano, buvo atitinkamai 0,7 %, 1,4 % ir 0,5 %. Pradinės pacientų charakteristikos, įskaitant amžių, vėžį ir inkstų funkcijos sutrikimą, skyrėsi. Pradinių pacientų charakteristikų skirtumų koregavimui buvo taikomas stratifikuotos (sluoksniuotos) atrankos metodas, tačiau nepaisant to liekamoji paklaida gali turėti įtakos rezultatams. Adaptuoti didžiojo kraujavimo, pasikartojančios VTE ir mirtingumo nuo visų priežasčių RS-iai, lyginant rivaroksabaną su standartinė terapija, atitinkamai buvo 0,77 (95 % PI: 0,40-1,50), 0,91 (95 % PI: 0,54-1,54) ir 0,51 (95 % PI: 0,24-1,07). Šie rezultatai pacientams, stebėtiems klinikinėje praktikoje, atitinka šiai indikacijai nustatytus saugumo duomenis.

Poregistracinio neintervencinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo daugiau nei 40000 vėžiu nesirgusių pacientų iš keturių šalių, rivaroksabano buvo paskirta GVT ir PE gydymui arba profilaktikai. Simptominių / kliniškai akivaizdžių VTE / tromboembolinių reiškinių, dėl kurių prirėkė 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-ai 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 akloju būdu, rivaroksabanas buvo lyginamas su varfarinu, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas antifosfolipidinis sindromas ir nustatyta didelė tromboembolinių reiškinių rizika (visų trijų antifosfolipidinių antikūnų – vilkligės antikoagulantų, antikardiolipino antikūnų ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnų – tyrimų rezultatai buvo teigiami) ir praelyje buvo nustatyta trombozė. Tyrimas nutrauktas pirmiau laiko, į tyrimą įtraukus 120 pacientų, dėl to, kad rivaroksabano tyrimo atsaikoje 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

Xarelto pakuotė gydymui pradėti yra specialiai sukurta suaugusių pacientų gydymui ir netinka vartoti vaikams.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

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

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

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

Rivaroksabano farmakokinetika yra maždaug tiesinė, kai jo skiriama iki 15 mg vieną kartą per parą nevalgius. Pavalgius rivaroksabano 10 mg, 15 mg ir 20 mg tablečių farmakokinetika buvo proporcinga dozei. Skiriant didesnes rivaroksabano dozes, gaunama dėl tirpumo savybių ribota absorbcija su sumažėjusiu biologiniu prieinamumu ir sumažėjusiu absorbcijos greičiu, didinant dozę. Rivaroksabano farmakokinetikos kintamumas yra vidutinis, kintamumas tarp pacientų (CV %), svyruoja nuo 30 % iki 40 %.

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

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

### Pasiskirstymas

Daug vaistinio preparato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (apie 92-95 %); 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 klirensa. 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 klirensu 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 20 mg rivaroksabano vieną kartą per parą ūminei giliųjų venų trombozei (GVT) gydyti, geometrinis koncentracijos vidurkis (90 % prognozavimo intervalas), praėjus 2-4 val. ir maždaug 24 val. po dozės pavartojimo (apytikriai tai atitinka didžiausią ir mažiausią koncentraciją laikotarpiu tarp dozių) atitinkamai buvo 215 (22-535) ir 32 (6-239) µg/l.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK / FD) buvo vertinamas tiriant rivaroksabano koncentraciją plazmoje ir keletą farmakodinamikos rodiklių (Xa faktoriaus slopinimą, PL, DATL, Heptest), paskyrus įvairias dozes (po 5-30 mg du kartus per parą). Rivaroksabano koncentracijos ir Xa faktoriaus aktyvumo santykį geriausiai 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

Xarelto pakuotė gydymui pradėti yra specialiai sukurta suaugusių pacientų gydymui ir netinka vartoti vaikams.

## **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**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (2910)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Makrogolis (3350)  
Hipromeliozė (2910)  
Titano dioksidas (E 171)  
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### Sutraiškytos tabletės

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

Pakuotė gydymui pradėti pirmoms 4-ioms gydymo savaitėms:

Dėklas, kuriame yra 49-ios plėvelės dengtos tabletės PP / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse:  
42-i 15 mg plėvelės dengtos tabletės ir 7-ios 20 mg plėvelės dengtos tabletės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### Tablečių sutraiškymas

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



**7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/040

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Viename granulių grame yra 19,7 mg rivaroksabano.

Kiekviename buteliuke yra 51,7 mg rivaroksabano arba 103,4 mg rivaroksabano.

Paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211), žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Granulės geriamajai suspensijai

Baltos granulės

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams ir mažiems vaikams, vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Dozavimas

Dozė ir vartojimo dažnis parenkami pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę).

**1 lentelė. Rekomenduojamos Xarelto dozės vaikams nuo išnešiotų naujagimių (kurie bent 10 dienų buvo maitinti per burną ir sveria bent 2,6 kg) iki jaunesnių kaip 18 metų amžiaus vaikų**

Kūno svoris [kg]		Režimas Rivaroksabano dozė			Visa paros dozė	Tinkamas mėlynas švirkštas
(1 mg rivaroksabano atitinka 1 ml suspensijos)						
Min.	Maks.	vieną kartą per parą	2 kartus per parą	3 kartus per parą		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml arba 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Reikia reguliariai tikrinti vaiko svorį ir peržiūrėti dozę, ypač vaikams, sveriantiems mažiau kaip 12 kg. Tai būtina užtikrinant, kad bus palaikoma gydomoji dozė. Dozė turi būti koreguojama, atsižvelgiant tik į kūno svorio pokyčius.

*Dozavimo dažnis:*

- *Dozavimo vieną kartą per parą režimas*  
Dozes reikia vartoti maždaug kas 24 valandas.
- *Dozavimo du kartus per parą režimas*  
Dozes reikia vartoti maždaug kas 12 valandų.
- *Dozavimo tris kartus per parą režimas*  
Dozes reikia vartoti maždaug kas 8 valandas.

Pacientams, kurie sveria nuo 2,6 kg iki mažiau kaip 30 kg, reikia vartoti tik geriamąją suspensiją. Xarelto tabletės negalima dalyti arba vartoti mažesnio stiprumo Xarelto tabletes, norint vaistinį preparatą dozuoti vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg.

Pacientams, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 30 kg, Xarelto geriamąją suspensiją arba 15 mg arba 20 mg stiprumo tabletes galima skirti vieną kartą per parą.

Xarelto geriamoji suspensija tiekama, pridėdant 1 ml arba 5 ml ir 10 ml mėlynus švirkštus (dozavimo švirkštą vartojimui per burną) su adapteriu. Siekiant užtikrinti tikslią dozavimą, geriamuosius dozavimo švirkštus rekomenduojama naudoti kaip nurodyta toliau (žr. 1 lentelę):

- pacientams, sveriantiems mažiau kaip 4 kg, reikia naudoti 1 ml mėlyną švirkštą (sugraduotą kas 0,1 ml);
- pacientams, sveriantiems nuo 4 kg iki mažiau kaip 30 kg, galima naudoti 5 ml mėlyną švirkštą (sugraduotą kas 0,2 ml);
- pacientams, sveriantiems 12 kg arba daugiau, rekomenduojama naudoti 10 ml mėlyną švirkštą (sugraduotą kas 0,5 ml).

Pacientams, sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau kaip 30 kg, galima naudoti 5 ml arba 10 ml mėlynus švirkštus.

Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas patartų tėvams arba globėjams, kokį mėlyną švirkštą naudoti, kad būtų užtikrinta, jog yra suvartojamas tikslus tūris.

Kartu su vaistiniu preparatu pateikiama vartojimo instrukcijos knygelė.

### *Gydymo pradžia*

- *Vaikai nuo išnešiotų naujagimių iki jaunesnių kaip 6 mėnesių amžiaus kūdikių*  
Vaikams nuo išnešiotų naujagimių iki jaunesnių kaip 6 mėnesių amžiaus kūdikių, kurie gimė būdami bent 37 savaičių gestacinio amžiaus, sveria bent 2,6 kg ir buvo maitinami per burną bent 10 dienų, gydymą reikia pradėti po to, kai ne trumpiau kaip 5 dienas buvo taikytas krešėjimą slopinantis pradinis parenterinis gydymas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Xarelto dozuojamas pagal kūno svorį, vartojant geriamąją suspensiją (žr. 1 lentelę).
- *Vaikai nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus*  
Vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus gydymą reikia pradėti po to, kai ne trumpiau kaip 5 dienas buvo taikytas krešėjimą slopinantis pradinis parenterinis gydymas (žr. 5.1 skyrių). Xarelto dozuojamas pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę).

### *Gydymo trukmė*

- *Visi vaikai, išskyrus jaunesnius kaip 2 metų amžiaus vaikus, sergančius su kateteriu susijusia tromboze*  
Gydymą reikia taikyti ne trumpiau kaip 3 mėnesius. Prireikus pagal klinikinius duomenis, 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.
- *Vaikai, jaunesni kaip 2 metų, sergantys su kateteriu susijusia tromboze*  
Gydymą reikia taikyti ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Prireikus pagal klinikinius duomenis, gydymą galima pratęsti iki 3 mėnesių. Praėjus 1 mėnesiui, tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį reikia įvertinti individualiai, atsižvelgiant į pasikartojančios trombozės riziką lyginant su galimo kraujavimo rizika.

### *Praleistos dozės*

- *Dozavimo vieną kartą per parą režimas*  
Jei vartojama vieną kartą per parą, pamirštą 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.
- *Dozavimo du kartus per parą režimas*  
Jei vartojama du kartus per parą, praleistą ryto dozę reikia suvartoti nedelsiant tai pastebėjus, ryto ir vakaro dozes galima suvartoti kartu. Praleistą vakaro dozę galima vartoti tik tą patį vakarą, pacientui negalima kitą rytą vartoti dviejų dozių.
- *Dozavimo tris kartus per parą režimas*  
Jei vartojama tris kartus per parą, atėjus kitos suplanuotos dozės laikui, reikia tiesiog tęsti trijų kartų per parą vartojimo režimą, tarp dozių paliekant maždaug 8 valandų pertrauką ir nekompensuojant praleistos dozės.

Kitą dieną vaikas turi toliau įprastai vartoti vaistinį preparatą, laikydamasis vieno, dviejų arba trijų kartų per parą režimo.

### *Parenteriniu būdu vartojamų antikoagulantų keitimas Xarelto*

Parenterinius antikoagulantus vartojantiems pacientams pradėkite Xarelto, likus 0-2 val. iki parenterinio vaistinio preparato vartojimo pagal numatytą dozavimo režimą (pvz., MMMH), arba tuo metu, kai nutraukiamas nuolatinis parenterinio vaistinio preparato (pvz., intraveninio nefrakcionuoto heparino) vartojimas.

### *Xarelto keitimas parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais*

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

### *Vitamino K antagonistų (VKA) keitimas Xarelto*

Gydymą VKA reikia nutraukti ir gydymą Xarelto pradėti, kai tik tarptautinis normalizuotas santykis (TNS, angl. *international normalized ratio [INR]*) yra  $\leq 2,5$ .

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

### *Xarelto keitimas vitamino K antagonistais (VKA)*

Keičiant gydymą Xarelto gydymu VKA, yra nepakankamos antikoaguliacijos tikimybė. Visais atvejais, kai preparatas keičiamas alternatyviu antikoaguliantu, reikia užtikrinti nuolatinę pakankamą antikoaguliaciją. Reikia įsidėmėti, kad Xarelto gali būti viena iš padidėjusio TNS priežasčių. Vaikams, kuriems gydymas Xarelto keičiamas gydymu VKA, po pirmosios VKA dozės dar 48 valandas reikia kartu vartoti Xarelto. 2 dienas pavartojus abu vaistinius preparatus, prieš vartojant kitą numatytą Xarelto dozę, reikia iširti TNS. Patariama toliau kartu vartoti Xarelto ir VKA, kol TNS bus  $\geq 2,0$ . Nutraukus Xarelto vartojimą, TNS patikimai galima iširti praėjus 24 valandoms po paskutinės dozės (žr. aukščiau pateiktą informaciją ir 4.5 skyrių).

### *Ypatingos populiacijos*

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

- 1 metų amžiaus ir vyresni vaikai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis 50-80 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>): remiantis suaugusių duomenimis ir ribotais vaikų pacientų duomenimis, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).
- 1 metų amžiaus ir vyresni vaikai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis  $< 50$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>): Xarelto vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).
- Jaunesni kaip 1 metų vaikai: inkstų funkciją reikia vertinti tik pagal kreatinino koncentraciją serume. Xarelto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 1 metų amžiaus vaikams, kurių kreatinino koncentracija serume viršija 97,5 procentilę (žr. 2 lentelę), nes nėra duomenų (žr. 4.4 skyrių).

**2 lentelė. Vaikų, jaunesnių kaip 1 metų amžiaus, referencinės kreatinino koncentracijos serume reikšmės (Boer et al, 2010)**

Amžius	97,5 kreatinino procentilė (μmol/l)	97,5 kreatinino procentilė (mg/dl)
1 diena	81	0,92
2 dienos	69	0,78
3 dienos	62	0,70
4 dienos	58	0,66
5 dienos	55	0,62
6 dienos	53	0,60
7 dienos	51	0,58
2 savaitės	46	0,52
3 savaitės	41	0,46
4 savaitės	37	0,42
2 mėnesiai	33	0,37
3 mėnesiai	30	0,34
4-6 mėnesiai	30	0,34
7-9 mėnesiai	30	0,34
10-12 mėnesių	32	0,36

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra.

Xarelto 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 skyrių).

#### Kūno svoris

Vaikams dozė nustatoma pagal kūno svorį (žr. aukščiau nurodytą dozavimą).

#### Lytis

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

#### Vaikų populiacija

Xarelto saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki < 18 metų amžiaus kitoms indikacijoms nei venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika neiširti. Duomenų kitoms indikacijoms nėra arba jų nepakanka (taip pat žr. 5.1 skyrių), todėl Xarelto nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, kitoms indikacijoms nei VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika.

#### Vartojimo metodas

Xarelto skirtas vartoti per burną.

Geriamąją suspensiją reikia vartoti maitinimo arba valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Išsamią informaciją, kaip paruošti ir vartoti geriamąją suspensiją, žr. 6.6 skyriuje.

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

Po kiekvienos dozės reikia nedelsiant suvartoti vieną įprastą skysčio porciją. Ši įprasta porcija gali būti maitinimui vartojamas skysčio kiekis.

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

Jeigu išrašius 15 mg arba 20 mg rivaroksabano dozes, nėra galimybės nedelsiant įsigyti geriamosios suspensijos, tada ją galima gauti prieš pat vartojimą sutraiškius 15 mg arba 20 mg tabletes, sumaišius ją su vandeniu arba obuolių tyrę ir suvartojus per burną (žr. 5.2 ir 6.6 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

Aktyvus, klinikiniu požiūriu reikšmingas kraujavimas.

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

Tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais kitais antikoaguliantais, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės hepariniais (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, 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.

Toliau nurodytoms pacientų populiacijoms rivaroksabano dozavimo negalima patikimai parinkti, ir jis nėra ištirtas. Dėl to jis nerekomenduojamas jaunesniems kaip 6 mėnesių amžiaus vaikams, kurių:

- gestacinis amžius gimimo metu buvo mažesnis kaip 37 savaitės arba
- kūno svoris yra mažesnis kaip 2,6 kg, arba
- kurie buvo maitinami per burną trumpiau kaip 10 dienų.

##### Hemoragijos rizika

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

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

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

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

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

Vaikų, 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

Xarelto nerekomenduojama vartoti 1 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/ min./1,73 m<sup>2</sup>), nes nėra klinikinių duomenų.

Xarelto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 1 metų amžiaus vaikams, kurių serumo kreatinino koncentracija viršija 97,5 procentilę, nes nėra klinikinių duomenų.

##### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaikams, kuriems tuo pačiu metu taikomas gydymas sisteminio poveikio stipriais CYP 3A4 ir P-gp inhibitoriais, klinikinių duomenų nėra.

Xarelto nerekomenduojamas pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Šios veikliosios medžiagos yra

stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai ir dėl to gali klinikiškai požiūriu reikšmingai padidinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje (vidutiniškai 2,6 karto), kas gali lemti padidėjusią kraujavimo riziką (žr. 4.5 skyrių).

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

#### Kiti hemoragijos rizikos veiksniai

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

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

#### Vėžiu sergantys pacientai

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

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

#### Pacientai, kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai

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

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

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

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

#### Spinalinė / epidurinė anestezija arba juosmeninė punkcija

Taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba spinalinę / epidurinę punkciją pacientams, gydomiems antitromboziniais preparatais tromboembolinių komplikacijų profilaktikai, yra rizika, kad formuosis epidurinė ar spinalinė hematoma, kuri gali lemti ilgalaikį arba nuolatinį paralyžių. Šių reiškinų rizika gali didėti naudojant pooperacinius epidurinius kateterius arba kartu vartojant vaistinių preparatų, veikiančių hemostazę. Rizika taip pat gali didėti trauminės ar



pakartotinos epidurinės ar spinalinės punkcijos metu. Pacientai turi būti dažnai stebimi dėl neurologinių sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., kojų tirpimo ar silpnumo, žarnyno ar šlapimo pūslės disfunkcijos). Jei pastebima neurologinių sutrikimų, būtina skubi diagnostika ir gydymas. Prieš neuroaksialinę intervenciją gydytojai turi įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį pacientams, kuriems skirti antikoagulantai, arba pacientams, kuriems turi būti skiriami antikoagulantai trombozės profilaktikai. Klinikinės patirties, vartojant rivaroksabaną, šiose situacijose nėra.

Kad sumažintumėte galimą kraujavimą, susijusį su rivaroksabano vartojimu, taikant neuroaksialinę anesteziją (spinalinę / epidurinę anesteziją) arba juosmeninę 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.

Xarelto 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, Xarelto 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 Xarelto vartojimą, jei gydantis gydytojas mano, kad klinikinė situacija leidžia tai padaryti ir pasiekta tinkama hemostazė (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, intensyviu ir (arba) pūslėms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti.

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Xarelto granulėse geriamajai suspensijai kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211). Natrio benzoatas naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą). Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, atsirandantis dėl nesurišto su albuminu (nekonjuguoto) bilirubino, gali suintensyvinti naujagimių geltą, kuri gali išsivystyti į branduolinę geltą (angl. *kernicterus*) (nekonjuguotas bilirubinas kaupiasi smegenų audinyje).

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

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

Sąveikos apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Toliau pateikti sąveikos duomenys buvo gauti tiriant suaugusiuosius, 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

Xarelto nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu ir pozakonazolu, arba ŽIV proteazės inhibitoriais. Šios veikliosios medžiagos yra stiprūs CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

#### Antikoagulantai

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

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

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

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

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

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

Turi būti 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 vykdamas 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 (atskiris atvejais nustatyta TNS reikšmė iki 12), tuo tarpu kai poveikis DATL, Xa faktoriaus aktyvumo slopinimui ir endogeninio trombino potencialui (ETP) buvo suminis.

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

Norint iširti varfarino farmakodinaminį poveikį gydymo keitimo metu, galima atlikti TNS tyrimą, esant mažiausiai rivaroksabano koncentracijai ( $C_{\text{trough}}$ ) (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

Xarelto 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, Xarelto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus paauglės turi stengtis nepastoti gydymo rivaroksabanu metu.

### Žindymas

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

Xarelto 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.

**3 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
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 klopidoirelio 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“) (4 lentelė). Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies (4,5 %) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (3,8 %).

**4 lentelė. Kraujavimo\* ir anemijos reiškinų 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 reiškinų profilaktika pacientams, patyrusiems ŪKS	22 atvejai 100-ui pacientų metų	1,4 atvejo 100-ui pacientų metų
Aterotrombozinių reiškinų 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 <sup>#</sup>	0,74 atvejo 100-ui pacientų metų*** <sup>#</sup>

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

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

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

# Tyrimo VOYAGER PAD duomenys.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Xarelto vartojimo metu suaugusiems ir vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai apibūdinami pagal organų sistemų klases (taikant MedDRA terminologiją) ir dažnį toliau pateiktoje 5 lentelėje.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

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

nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ );

retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ );

labai retas ( $< 1/10000$ );

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**5 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
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>				
Anemija (įskaitant atitinkamus laboratorinius parametrus)	Trombocitozė <sup>A</sup> (įskaitant padidėjusį trombocitų kiekį), trombocitopenija			
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
	Alerginė reakcija, alerginis dermatitas, angioneurozinė edema ir alerginė edema		Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
Svaigulys, galvos skausmas	Intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė			
<b>Akių sutrikimai</b>				
Akies kraujavimas (įskaitant junginės kraujavimą)				
<b>Širdies sutrikimai</b>				
	Tachikardija			
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>				
Hipotenzija, hematoma				
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju			Eozinofilinė pneumonija	

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

Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>				
Kraujavimas iš urogenitalinio trakto (įskaitant hematuriją ir menoragiją <sup>B</sup> ), 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
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
Karščiavimas <sup>A</sup> , periferinė edema, sumažėjusi bendra jėga ir energija (įskaitant nuovargį, asteniją)	Bloga savijauta (įskaitant negalavimą)	Vietinė edema <sup>A</sup>		
<b>Tyrimai</b>				
	Padidėjęs LDH <sup>A</sup> aktyvumas <sup>A</sup> , padidėjęs lipazės <sup>A</sup> aktyvumas, padidėjęs amilazės <sup>A</sup> aktyvumas			
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
Kraujavimas po procedūros (įskaitant pooperacinę anemiją ir kraujavimą iš žaizdos), kontūzija, sekrecija iš žaizdos <sup>A</sup>		Kraujagyslių pseudoaneurizma <sup>C</sup>		

A: 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 nepageidujamų reiškinių duomenų rinkimo metodas. Remiantis šių tyrimų analize, nepageidujamų reakcijų dažnis nepadidėjo ir nebuvo nustatyta nė vienos naujos nepageidujamos reakcijos.



### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos ar su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant Xarelto. 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, veikliuojų 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, buvo dažniau nustatytas galvos skausmas (labai dažnas, 16,7 %), karščiavimas (labai dažnas, 11,7 %), kraujavimas iš nosies (labai dažnas, 11,2 %), vėmimas (labai dažnas, 10,7%), tachikardija (dažnas, 1,5 %), padidėjęs bilirubino kiekis (dažnas, 1,5 %) ir padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (nedažnas, 0,7 %). Panašiai kaip ir suaugusių populiacijoje, 6,6 % (dažnas) paauglių merginų po menarchės pasireiškė menoragija. Kaip ir suaugusių populiacijoje po vaistinio preparato pateikimo į rinką, su vaikais atliktų klinikinių tyrimų metu buvo dažnai (4,6 %) nustatyta trombocitopenija. Vaikams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą daugiausiai buvo lengvos ir vidutinio sunkumo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 pasiekiami maksimali vidutinė plazmos koncentracija, kuri, toliau didinant dozę, nebedidėja, tačiau duomenų apie didesnių nei gydomųjų dozių vartojimą vaikams nėra.

Yra specifinis neutralizuojantis vaistinis preparatas, rivaroksabano farmakodinaminio poveikio antagonistas, kuris neištirtas vaikams.

Reikia skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po rivaroksabano perdozavimo. Daug rivaroksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepašalina.

### 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 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 (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.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

Rivaroksabanas yra labai selektyvus tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, biologiškai įsisavinamas geriant. Xa faktoriaus slopinimas sutrikdo vidinius ir išorinius kelius kraujo koaguliacijos procese, slopindamas trombino gamybą ir trombo susidarymą. Rivaroksabanas neslopina trombino (aktyvuotas II faktorius), o jo sukeltas 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. Įprastoje klinikinėje praktikoje gydant rivaroksabanu nereikia stebėti koaguliacijos parametrų. Tačiau, esant klinikinėms indikacijoms, rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (žr. 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

PL (nustatomas reagentu Neoplastin), DATL ir anti-Xa tyrimo (atliekant kalibruotą kiekybinį tyrimą) duomenys vaikams glaudžiai koreliuoja su plazmos koncentracija. Anti-Xa ir plazmos koncentracijos koreliacija yra linijinė, o jos nuolydis artimas 1. Gali būti individualių skirtumų, kai anti-Xa reikšmė yra didesnė arba mažesnė, palyginti su atitinkama plazmos koncentracija. Taikant gydymą rivaroksabanu klinikinėje aplinkoje, krešėjimo parametrų įprastai stebėti nereikia. Vis dėlto, jei yra klinikinių indikacijų, rivaroksabano koncentraciją  $\mu\text{g/l}$  galima nustatyti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus tyrimą (vaikams nustatytos rivaroksabano koncentracijos plazmoje intervalus žr. 8 lentelėje 5.2 skyriuje). Vaikams atliekant anti-Xa tyrimą, skirtą kiekybiškai įvertinti rivaroksabano koncentraciją plazmoje, būtina orientuotis į apatinę kiekybinio vertinimo ribą. Veiksmingumo ir saugumo reiškiniių slenkstis nenustatytas.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *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, 101 vaikas nuo 6 iki < 12 metų, 69 vaikai nuo 2 iki < 6 metų ir 54 vaikai < 2 metų amžiaus.

Pirmąkart pasireiškusį 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 pasireiškusį trombozė buvo ne-CVK-VTE, kuri nustatyta 211 (76,4 %); vaikams nuo 6 iki < 12 metų amžiaus ir nuo 2 iki < 6 metų amžiaus tai buvo GSVST, kuri nustatyta atitinkamai 48 (47,5 %) ir 35 (50,7 %), o < 2 metų amžiaus vaikams tai buvo CVK-VTE, kuri nustatyta 37 (68,5 %). Rivaroksabano grupėje nebuvo < 6 mėnesių amžiaus vaikų, sergančių GSVST. 22-iems iš GSVST sergančių pacientų buvo nustatyta CNS infekcija (13 pacientų rivaroksabano grupėje ir 9 pacientai lyginamojoje grupėje).

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

Pacientams ne trumpiau kaip 5 dienas buvo taikytas pradinis gydymas, skiriant terapines NFH, MMMH arba fondaparinuxo dozes, ir tada jie buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu 2:1 santykiu, kad pagrindinį tyrimo gydymo laikotarpį, kuris truko 3 mėnesius (< 2 metų vaikams, sergantiems CVK-VTE, 1 mėnesį), vartotų pagal kūno svorį dozuojamą rivaroksabaną arba palyginamuosius vaistinius preparatus (heparinus, VKA). Jei buvo kliniškai tikslinga, baigiantis pagrindinio tyrimo gydymo laikotarpiui, buvo pakartoti diagnostiniai vaizdo atkūrimo tyrimai, atlikti dar tyrimo pradžioje. Šiuo laiko 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 6 ir 7 lentelėse.

Rivaroksabano grupėje pasikartojanti VTE nustatyta 4-iems iš 335 pacientų, o lyginamojoje grupėje – 5-iems iš 165 pacientų. Didžiojo kraujavimo ir KRNDK sudėtiniai reiškiniai nustatyti 10-iai iš 329 pacientų (3 %), gydytų rivaroksabanu, ir 3-ims iš 162 pacientų (1,9 %), gydytų palyginamuoju vaistiniu preparatu. Su grynąja klinicine nauda siejami reiškiniai (simptominės pasikartojančios VTE plus 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 trombamams 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.

**6 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

### 7 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 suaugusių populiacija.

#### *Trombozės profilaktika vaikams, sergantiems įgimta širdies liga po Fontano procedūros*

Rivaroksabano veiksmingumas ir saugumas trombozės profilaktikai 110 vaikų su įgimta širdies liga, kuriems per 4 mėnesius iki įtraukimo į klinikinį tyrimą buvo atlikta *Fontano* procedūra, buvo įvertintas perspektyviniame, atvirame, 2 dalių (B dalis aktyviai kontroliuojama) tyrime (UNIVERSE), kuriame trombozės profilaktikai 12 mėnesių vartotas rivaroksabanas palyginti su acetilsalicilo rūgštimi 2-8 metų amžiaus vaikams, gimusiems su vienu skilveliu ir kuriems buvo atlikta *Fontano* procedūra. Pacientams buvo skirtos arba pagal kūno svorį koreguotos rivaroksabano ([n=76], ekspozicija atitinkanti 10 mg paros dozę suaugusiems) arba acetilsalicilo rūgšties ([n=34], apytikriai 5 mg/kg) dozės. Todėl UNIVERSE tyrime tirtos dozės trombozės profilaktikai buvo mažesnės ir negali būti parenkamos pagal patvirtintą dozę vaikų VTE gydyti.

UNIVERSE tyrime buvo pastebėta nedaug tromboembolinių reiškinų (rivaroksabano grupė (1 [1,6 %]) ir acetilsalicilo rūgšties grupė (3 [8,8 %])), o kraujavimo atvejų skaičius buvo panašus tarp tyrimo grupių 5 (7,8 %) kliniškai reikšmingi kraujavimai (įskaitant 1 stiprų kraujavimą) rivaroksabano grupėje, palyginti su 3 (8,8 %; nė vienas iš jų nebuvo stiprus) acetilsalicilo rūgšties grupėje).

#### Didelės rizikos trigubu antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

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

## 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.

20 mg tabletę vartojant nevalgius, dėl sumažėjusio absorbcijos masto biologinis prieinamumas yra 66 %. Kai rivaroksabano 20 mg tabletės vartojamos valgio metu, AUC vidutiniškai padidėja 39 %, palyginti su tablečių vartojimu nevalgius, kas rodo beveik visišką absorbciją ir didelį geriamojo preparato biologinį prieinamumą.

Rivaroksabano 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. Buvo įrodytas granulių geriamajai suspensijai bioekvivalentiškumas, palyginti su rinkoje esančiomis tabletėmis, vartojant 10 mg dozę nevalgius ir 20 mg dozę po valgio.

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

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

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

#### *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 geriamąją suspensiją 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*

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

#### Biotransformacija ir eliminacija

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

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

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

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

#### *Vaikų populiacija*

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

#### Ypatingos populiacijos

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Vaikams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, klinikinių duomenų nėra. 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 požūriu reikšminga kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, sergančius kepenų ciroze (B ir C klasės pagal *Child Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

1 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis < 50 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) ir jaunesniems kaip 1 metų amžiaus vaikams, kurių kreatinino koncentracija serume viršija 97,5 procentilę, klinikinių duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

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.

### *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.

### *Skirtingas svoris*

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

### Pacientų farmakokinetikos duomenys

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 susidarantią koncentraciją, apibendrinami 8 lentelėje.



**8 lentelė. Rivaroksabano koncentracijos pusiausvyros sąlygomis ( $\mu\text{g/l}$ ) statistikos suvestinė (geometrinis vidurkis (90 % intervalas)) pagal dozavimo režimą ir amžių**

Laiko intervalai								
<b>VKP</b>	<b>N</b>	<b>12 - &lt; 18 metų</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 metų</b>				
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)				
<b>DKP</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 metų</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 metai</b>		
2,5-4 val. po vartojimo	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	NA		
10-16 val. po vartojimo	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (NA-NA)		
<b>TKP</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt; 2 metai</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 metai</b>	<b>N</b>	<b>Nuo gimimo - &lt; 0,5 metų</b>
0,5-3 val. po vartojimo	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 val. po vartojimo	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

VKP = vieną kartą per parą, DKP = du kartus per parą, TKP = tris kartus per parą, NA = neapskaičiuotas

Reikšmės, mažesnės už mažiausią kiekybinio nustatymo ribą (MKNR) buvo pakeistos 1/2 MKNR, kad būtų galima atlikti statistinius skaičiavimus (MKNR = 0,5  $\mu\text{g/l}$ ).

### 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  $\mu\text{g/l}$ ). FK / FD tyrimų rezultatai II ir III fazėse atitiko duomenis, kurie buvo gauti su sveikais asmenimis.

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

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinė 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 klinikiškai požiūriu reikšmingai ekspozicijai.

Poveikio žiurkių patinų arba patelių vaisingumui nepastebėta. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinę toksiškumą, susijusį su farmakologiniu rivaroksabano veikimo pobūdžiu (pvz., hemoraginės komplikacijos). Buvo stebimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (persileidimas po implantacijos, kaulėjimo proceso sulėtėjimas arba progresavimas, daugybinės šviesios dėmės kepenyse) ir didesnis bendrųjų apsigimimų dažnis bei pakitimai placentoje, esant klinikiškai

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

Bevandenė citrinų rūgštis (E 330)

Hipromeliozė (2910)

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė ir karmeliozės natrio druska

Natrio benzoatas (E 211)

Sukralozė (E 955)

Ksantano lipai (E 415)

Saldų ir kreminį skonį suteikiančios medžiagos: skoninės medžiagos, maltodekstrinas (kukurūzų), propilenglikolis (E 1520) ir gumiarabikas (E 414).

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Paruošta suspensija išlieka stabili 14 dienų.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Paruošę laikykite vertikaliai.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai yra supakuotos į sulankstomą dėžutę, kurioje yra:

○ Vaikams, sveriantiems **mažiau kaip 4 kg**:

- 2,625 g granulių, atitinkančių 51,7 mg rivaroksabano, esančių 1-ame rudo stiklo 100 ml buteliuke, uždengtame vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu;
- 2 mėlyni švirkštai, kurių talpa 1 ml, sugraduoti kas 0,1 ml;
- 1 adapteris, skirtas buteliukams ir mėlyniems švirkštams;
- 1 vandens švirkštas 50 ml, sugraduotas kas 1 ml;

arba

○ Vaikams, sveriantiems **4 kg ir daugiau**:

- 5,25 g granulių, atitinkančių 103,4 mg rivaroksabano, esančių 1-ame rudo stiklo 250 ml buteliuke, uždengtame vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu;
- 2 mėlyni švirkštai, kurių talpa 5 ml, sugraduoti kas 0,2 ml;
- 2 mėlyni švirkštai, kurių talpa 10 ml, sugraduoti kas 0,5 ml;
- 1 adapteris, skirtas buteliukams ir mėlyniems švirkštams;
- 1 vandens švirkštas 100 ml, sugraduotas kas 2 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Suspensija

Prieš vartojant granules reikia sumaišyti su vandeniu be angliarūgštės, kad susidarytų homogeninė suspensija, kurios galutinė koncentracija – 1 mg/ml.

Sunaudotino vandens kiekis:

- 50 ml 100 ml talpos buteliukui, kuriame yra 2,625 g granulių;
- 100 ml 250 ml talpos buteliukui, kuriame yra 5,25 g granules.

Po paruošimo reikia pakratyti buteliuką bent 60 sekundžių ir bent 10 sekundžių kiekvieną kartą prieš vartojimą. Po paruošimo vaistinis preparatas yra baltos arba beveik baltos spalvos.

Paruoštos suspensijos vartojimui yra pridėjami mėlyni švirkštai (1 ml, 5 ml arba 10 ml) (žr.

4.2 skyrių, 1 lentelė).

Visą informaciją, kaip paruošti ir vartoti geriamąją suspensiją, galima rasti su vaistiniu preparatu pateiktoje vartojimo instrukcijoje arba mokomojoje vaizdinėje medžiagoje, kuri gali būti pasiekama per QR kodą, pavaizduotą ant paciento budrumo kortelės, kuri išduodama kartu su vaistiniu preparatu.

Suspensiją galima vartoti per nazogastrinį arba skrandžio maitinimo vamzdelį. Prieš vartojant Xarelto, reikia įsitikinti, kad vamzdelis yra įstatytas į skrandį. Kadangi rivaroksabano absorbcija priklauso nuo veikliosios medžiagos atpalaidavimo vietos, reikia vengti rivaroksabaną skirti distaliau skrandžio, nes dėl to jis gali būti prasčiau absorbuojamas, ir dėl to gali sumažėti veikliosios medžiagos ekspozicija. Po vartojimo vamzdelį reikia praskalauti vandeniu. Po to reikia nedelsiant taikyti maitinimą per nazogastrinį arba skrandžio vamzdelį.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

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

EU/1/08/472/050-051

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

Registravimo data 2008 m. rugsėjo 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italija

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas į rinką vaistinį preparatą, registruotojas turi pateikti mokomąjį paketą, skirtą visiems gydytojams, kurie, tikėtina, išrašys ar naudos Xarelto. Šio mokomojo paketo tikslas –

padidinti žinias apie galimą kraujavimo riziką, gydant Xarelto, ir pateikti nurodymus, kaip valdyti šią riziką.

Gydytojo mokomajame pakete turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- preparatą išrašąčiojo gydytojo vadovas;
- paciento budrumo kortelės [tekstas pateikiamas III priede];
- paciento budrumo kortelės (Xarelto granulės geriamajai suspensijai) [tekstas pateikiamas III priede].

Prieš išplatindamas mokomąjį paketą atitinkamoje teritorijoje, Išrašąčiojo gydytojo vadovo turinį bei formatą ir kartu komunikacijos planą registruotojas turi suderinti su kiekvienos šalies narės nacionaline tam teise turinčia institucija. Vaistinių preparatų išrašąčiojo 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 Xarelto vartojimą, jei reikia atlikti bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą.
- visi vaikų pacientų tėvai / globėjai ir visi vaikai pacientai, kuriems skiriamos Xarelto 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 Xarelto 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 DĖŽUTĖ, 2,5 MG**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
168 plėvele dengtos tabletės  
196 plėvele dengtos tabletės  
10 × 1 plėvele dengtų tablečių  
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/025	14 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/026	28 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/027	56 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/028	60 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/029	98 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/030	168 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/031	196 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/032	10 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/033	100 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/035	30 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/041	20 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/047	14 plėvele dengtų tablečių	(PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ),  
2,5 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 100 (10 pakuočių po 10 × 1) plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/034 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ KAIP SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO), 2,5 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinės pakuotės dalis, pardavinėti atskirai negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/034 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ), 2,5 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**10 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 2,5 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 2,5 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Pir  
Ant  
Tre  
Ket  
Pen  
Šeš  
Sek

*saulės simbolis*  
*mėnulio simbolis*

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS  
KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 2,5 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/046      100 plėvele dengtų tablečių      (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas. (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 2,5 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ, 10 MG**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

5 plėvele dengtos tabletės  
10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
10 × 1 plėvele dengtų tablečių  
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/001 5 plėvele dengtos tabletės (PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/002 10 plėvele dengtų tablečių (PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/003 30 plėvele dengtų tablečių (PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/004 100 × 1 plėvele dengtų tablečių (PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/005 5 plėvele dengtos tabletės (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/006 10 plėvele dengtų tablečių (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/007 30 plėvele dengtų tablečių (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/008 100 × 1 plėvele dengtų tablečių (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/009 10 × 1 plėvele dengtų tablečių (PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/010 10 × 1 plėvele dengtų tablečių (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/042 14 plėvele dengtų tablečių (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/043 28 plėvele dengtos tabletės (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)  
EU/1/08/472/044 98 plėvele dengtos tabletės (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 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 SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ),  
10 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 100 (10 pakuočių po 10 × 1) plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/022 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 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****DĖŽUTĖ KAIP SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO), 10 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinės pakuotės dalis, pardavinėti atskirai negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/022 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**10 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 10 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 10 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Pir  
Ant  
Tre  
Ket  
Pen  
Šeš  
Sek

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS  
KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 10 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/045      100 plėvele dengtų tablečių      (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas. (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 10 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ VIENOS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ, 15 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
42 plėvele dengtos tabletės  
98 plėvele dengtos tabletės  
10 × 1 plėvele dengtų tablečių  
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/011	14 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/012	28 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/013	42 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/014	98 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/015	10 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/016	100 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/038	10 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/048	14 plėvele dengtų tablečių	(PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 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 SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ),  
15 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 100 (10 pakuočių po 10 × 1) plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/023 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 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****DĖŽUTĖ KAIP SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO), 15 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinės pakuotės dalis, pardavinėti atskirai negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/023 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 15 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ), 15 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 15 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Pir  
Ant  
Tre  
Ket  
Pen  
Šeš  
Sek

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**10 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 15 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS  
KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 15 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/036 100 plėvele dengtų tablečių (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas. (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 15 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ VIENOS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ, 20 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
98 plėvele dengtos tabletės  
10 × 1 plėvele dengtų tablečių  
100 × 1 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/017	14 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/018	28 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/019	98 plėvele dengtos tabletės	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/020	10 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/021	100 × 1 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/039	10 plėvele dengtų tablečių	(PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)
EU/1/08/472/049	14 plėvele dengtų tablečių	(PVC / PVDC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT IR MĒLYNAJĄ LANGELĮ),  
20 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 100 (10 pakuočių po 10 × 1) plėvele dengtų tablečių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/024 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ KAIP SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO), 20 MG****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinės pakuotės dalis, pardavinėti atskirai negalima.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/024 100 plėvele dengtų tablečių (10 × 10 × 1) (sudėtinė pakuotė) (PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 × 1 TABLEČIŲ), 20 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**14 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 20 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Pir  
Ant  
Tre  
Ket  
Pen  
Šeš  
Sek

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**10 TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 20 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS  
KARTONO DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ, 20 MG**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg rivaroksabano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/037      100 plėvele dengtų tablečių      (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas. (taikoma tik buteliuko etiketei, netaikoma išorinei pakuotei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 20 mg (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

SN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

NN (taikoma tik išorinei pakuotei, netaikoma buteliuko etiketei)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ, PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI (42-I 15 MG PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS IR 7-IOS 20 MG PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS) (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 1, 2 ir 3 savaitę, yra 15 mg rivaroksabano.  
Kiekvienoje rudai raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 4 savaitę, yra 20 mg rivaroksabano.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:  
42 raudonos plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano  
7 rudai raudonos plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

Pakuotė gydymui pradėti

Ši pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

#### **DOZAVIMAS**

1-21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare) valgio metu.

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku) valgio metu.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/040

42 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano ir  
7 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano  
(pakuotė gydymui pradėti)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖKLAS, PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI (42-I 15 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS IR 7-IOS 20 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS) (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
plėvele dengtos tabletės  
rivaroxabanum

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

Kiekvienoje raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 1, 2 ir 3 savaitę, yra 15 mg rivaroksabano.  
Kiekvienoje rudai raudonoje plėvele dengtoje tabletėje, skirtoje vartoti 4 savaitę, yra 20 mg rivaroksabano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:  
42 raudonos plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano  
7 rudai raudonos plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

Pakuotė gydymui pradėti

Ši pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

*Užpakalinė ir priekinė dalis*

DOZAVIMAS IR DOZAVIMO SCHEMA

1–21 para: viena 15 mg tabletė du kartus per parą (viena 15 mg tabletė ryte ir viena vakare) valgio metu.

Nuo 22 paros: viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą (vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku) valgio metu.

Pradinis gydymas	Xarelto 15 mg du kartus per parą	Pirmąsias 3 savaites	
Tęstinis gydymas	Xarelto 20 mg vieną kartą per parą	4 savaitę ir vėliau	Kreipkitės į

gydytoją nepertraukiamo gydymo užtikrinimui.  
Vartoti valgio metu.

Xarelto 15 mg  
Gydymo pradžia  
15 mg  
du kartus per parą  
Pradžios data  
1 SAVAITĖ, 2 SAVAITĖ, 3 SAVAITĖ  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 PARA

*saulės simbolis*  
*mėnulio simbolis*

Dozės keitimas  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
viena kartą per parą  
vartojama kiekvieną parą tuo pačiu laiku  
Dozės keitimo data  
4 SAVAITĖ  
22 PARA, 23 PARA, 24 PARA, 25 PARA, 26 PARA, 27 PARA, 28 PARA

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/040

42 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 15 mg rivaroksabano ir  
7 plėvele dengtos tabletės, kuriose yra 20 mg rivaroksabano  
(pakuotė gydymui pradėti)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**PAKUOTĖ GYDYMUI PRADĖTI, LIZDINĖ PLOKŠTELĖ DĖKLE (42-I 15 MG PLĖVELE  
DENGTOŠS TABLETĖS IR 7-IOS 20 MG PLĖVELE DENGTOŠS TABLETĖS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xarelto 15 mg tabletės  
Xarelto 20 mg tabletės  
rivaroxabanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Bayer (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ 100 ML STIKLINIO BUTELIUKO DĖŽUTĖ (GRANULĖS) (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai  
rivaroxabanum  
Vaikams, sveriantiems mažiau kaip 4 kg

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

Viename grame granulių yra 19,69 mg rivaroksabano.  
Stiklo buteliuke yra 51,7 mg rivaroksabano.  
Paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai

Buteliuke yra 2,625 g granulių, kurias reikia išmaišyti 50 ml vandens.

1 buteliukas 100 ml  
1 vandens švirkštas 50 ml  
2 mėlyni švirkštai 1 ml  
1 adapteris

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vaistininko arba gydytojo paprašykite užpildyti recepto išrašymo duomenis:

vaiko kūno svoris:       kg

vaikui reikalinga dozė:   ml

Šią dozę vaikui reikia duoti tris kartus per parą.

**Paruošę bent 60 sekundžių pakratykite.**

**Kiekvieną kartą prieš vartodami bent 10 sekundžių pakratykite.**



Paruošus vartoti tik per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir vartojimo instrukciją.

**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

Po paruošimo suspensija yra stabili 14 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruošę laikykite vertikaliai.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/050

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 1 mg/ml

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### 100 ML STIKLINIO BUTELIUKO ETIKETĖ (GRANULĖS) (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai  
rivaroxabanum

Vaikams, sveriantiems mažiau kaip 4 kg.

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

Viename grame granulių yra 19,69 mg rivaroksabano.

Buteliuke yra 51,7 mg rivaroksabano.

Paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai

2,625 g granulių reikia išmaišyti 50 ml vandens.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošę bent 60 sekundžių pakratykite.

Kiekvieną kartą prieš vartodami bent 10 sekundžių pakratykite.



Paruošus vartoti tik per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir vartojimo instrukciją.

#### 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**

Tinkamumo laikas (= paruošimo data + 14 dienų):

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruošę laikykite vertikaliai.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/050

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ 250 ML STIKLINIO BUTELIUKO DĖŽUTĖ (GRANULĖS) (ĮSKAITANT IR MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai  
rivaroxabanum  
Vaikams, sveriantiems 4 kg arba daugiau.

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

Viename grame granulių yra 19,69 mg rivaroksabano.  
Stiklo buteliuke yra 103,4 mg rivaroksabano.  
Paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

##### Granulės geriamajai suspensijai

Buteliuke yra 5,25 g granulių, kurias reikia išmaišyti 100 ml vandens.

1 buteliukas 250 ml  
1 vandens švirkštas 100 ml  
2 mėlyni švirkštai 5 ml  
2 mėlyni švirkštai 10 ml  
1 adapteris

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vaistininko arba gydytojo paprašykite užpildyti recepto išrašymo duomenis:

vaiko kūno svoris:       kg

vaikui reikalinga dozė:   ml

Šią dozę vaikui reikia duoti (pažymėkite langelį):

- vieną kartą per parą
- du kartus per parą
- tris kartus per parą

Paruošę bent 60 sekundžių pakratykite.  
Kiekvieną kartą prieš vartodami bent 10 sekundžių pakratykite.



Paruošus vartoti tik per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir vartojimo instrukciją .

**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

Po paruošimo suspensija yra stabili 14 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruošę laikykite vertikaliai.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/051

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xarelto 1 mg/ml

**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 IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### 250 ML STIKLINIO BUTELIUKO ETIKETĖ (GRANULĖS) (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai  
rivaroxabanum

Vaikams, sveriantiems 4 kg arba daugiau.

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

Viename grame granulių yra 19,69 mg rivaroksabano.

Buteliuke yra 103,4 mg rivaroksabano.

Paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai

5,25 g granulių reikia išmaišyti 100 ml vandens.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošę bent 60 sekundžių pakratykite.

Kiekvieną kartą prieš vartodami bent 10 sekundžių pakratykite.



Paruošus vartoti tik per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir vartojimo instrukciją.

#### 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**

Tinkamumo laikas (= paruošimo data + 14 dienų):

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruošę laikykite vertikaliai.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/472/051

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ

[Xarelto tabletės 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / pakuotė gydymui pradėti]

### Paciento budrumo kortelė

Bayer (logotipas)

**Xarelto 2,5 mg** (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

**Xarelto 10 mg** (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

**Xarelto 15 mg** (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

**Xarelto 20 mg** (varnele pažymėkite paskirtos dozės langelį)

◆ **Visada turėkite šią kortelę.**

◆ **Parodykite šią kortelę kiekvienam gydytojui arba odontologui prieš paskiriant Jums gydymą.**

### Aš vartoju antikoagulantą Xarelto (rivaroksabaną)

Vardas, pavardė:

Adresas:

Gim. data:

Svoris:

Kiti vaistai / būklės:

### Skubos atveju praneškite:

Gydytojo v., pavardė:

Gydytojo tel.:

Gydytojo antspaudas:

### Taip pat praneškite:

Vardas, pavardė:

Telefonas:

Giminystės ryšys:

### Informacija sveikatos priežiūros specialistams:

◆ TNS reikšmių nustatyti nereikia, nes tai nėra patikimas tyrimo metodas Xarelto antikoaguliaciniam aktyvumui įvertinti.

### Ką turėčiau žinoti apie Xarelto?

◆ Xarelto suskystina kraują, o tai apsaugo nuo pavojingų kraujo krešulių susidarymo.

◆ Xarelto reikia vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas. Kad geriausiai apsisaugotumėte nuo kraujo krešulių susidarymo, **niekada nepraleiskite dozės.**

◆ Negalima nustoti vartoti Xarelto prieš tai nepasitarus su gydytoju, nes gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika.

◆ Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar ketinate pradėti vartoti kitų vaistų, prieš pradėdami vartoti Xarelto apie tai pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.

◆ Prieš atliekant bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą, savo sveikatos priežiūros specialistui pasakykite, kad vartojate Xarelto.

### Kada turėčiau kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą?

Vartojant kraują skystinantį vaistą Xarelto, svarbu žinoti, koks yra jo šalutinis poveikis. Dažniausias šalutinis poveikis yra kraujavimas. Jei žinote, kad Jums yra kraujavimo rizika, negalima pradėti vartoti

Xarelto, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pasireiškia tokie kraujavimo požymiai arba simptomai:

- ◆ skausmas,
- ◆ tinimas arba nemalonus jausmas,
- ◆ galvos skausmas, galvos svaigimas arba silpnumas,
- ◆ neįprastos mėlynės, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu, ilgai nepraeinantis kraujavimas įsijėvovus,
- ◆ gausesnis nei įprastai mėnesinių kraujavimas arba kraujavimas iš makšties,
- ◆ kraujas šlapime, kuris gali būti rausvos arba rudos spalvos, raudonos arba juodos spalvos išmatos,
- ◆ kraujo atkosėjimas arba vėmimas krauju ar į kavos tirščius panašiu skrandžio turiniu.

### **Kaip vartoti Xarelto?**

- ◆ Norint užtikrinti optimalią apsaugą, Xarelto
  - 2,5 mg tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius;
  - 10 mg tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius;
  - 15 mg tabletes reikia vartoti valgio metu;
  - 20 mg tabletes reikia vartoti valgio metu.



<b>PACIENTO BUDRUMO KORTELĖ</b> <b>[Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai</b>
--

**Paciento budrumo kortelė**

Bayer (logotipas)

**Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai****Informacija globėjams / pacientams:**

- ◆ **Visada turėkite šią kortelę.**
- ◆ **Parodykite šią kortelę kiekvienam gydytojui arba odontologui prieš gydant pacientą.**

[QR kodas], [tinklapio adresas]

Žiūrėkite mokomąją vaizdinę medžiagą, kurioje rodoma, kaip paruošti ir vartoti geriamąją suspensiją.

**Pacientas, gydomas antikoaguliantu Xarelto (rivaroksabanu)**

Vardas, pavardė:

Adresas:

Gim. data:

Svoris:

Kiti vaistai / būklės:

**Skubos atveju praneškite:**

Gydytojo v., pavardė:

Gydytojo tel.:

Gydytojo antspaudas:

**Taip pat praneškite:**

Vardas, pavardė:

Telefonas:

Giminystės ryšys:

**Informacija sveikatos priežiūros specialistams:**

- ◆ TNS reikšmių nustatyti nereikia, nes tai nėra patikimas tyrimo metodas Xarelto antikoaguliaciniam aktyvumui įvertinti.

**Ką turėčiau žinoti apie Xarelto?**

- ◆ Xarelto suskystina kraują, o tai apsaugo nuo pavojingų kraujo krešulių susidarymo.
- ◆ Xarelto reikia vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas. Kad geriausiai apsisaugotumėte nuo kraujo krešulių susidarymo, **niekada nepraleiskite dozės.**
- ◆ Negalima nustoti duoti / vartoti Xarelto prieš tai nepasitarus su gydytoju, nes gali padidėti kraujo krešulių susidarymo rizika.
- ◆ Jeigu Jūs arba vaikas vartojate, neseniai vartojote ar ketinate pradėti vartoti kitų vaistų, prieš pradėdami vartoti Xarelto apie tai pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.
- ◆ Prieš atliekant bet kokią chirurginę ar invazinę procedūrą, sveikatos priežiūros specialistui pasakykite, kad Jūs arba vaikas vartojate Xarelto.

**Kada turėčiau kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą?**

Vartojant kraują skystinantį vaistą Xarelto, svarbu žinoti, koks yra jo šalutinis poveikis. Dažniausias šalutinis poveikis yra kraujavimas. Jei žinote, kad Jums ar vaikui yra kraujavimo rizika, negalima pradėti duoti / vartoti Xarelto Jums ar vaikui, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Nedelsdami pasakykite

sveikatos priežiūros specialistui, jeigu vaikui ar Jums pasireiškia tokie kraujavimo požymiai arba simptomai:

- ◆ skausmas,
- ◆ tinimas arba nemalonus jausmas,
- ◆ galvos skausmas, galvos svaigimas arba silpnumas,
- ◆ neįprastos mėlynės, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu, ilgai nepraeinantis kraujavimas įsipjovus,
- ◆ gausesnis nei įprastai mėnesinių kraujavimas arba kraujavimas iš makšties,
- ◆ kraujas šlapime, kuris gali būti rausvos arba rudos spalvos, raudonos arba juodos spalvos išmatos,
- ◆ kraujo atkosėjimas arba vėmimas krauju ar į kavos tirščius panašiu skrandžio turiniu.

#### **Kaip duoti Xarelto vaikui? / Kaip vartoti Xarelto?**

◆ Norint užtikrinti optimalią apsaugą, Xarelto 1 mg/ml suspensiją reikia duoti / vartoti maitinimo (motinos pienu arba kūdikių mišiniu) arba valgio metu.

Galima vartoti per nazogastrinį vamzdelį arba skrandžio maitinimo vamzdelį.

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Xarelto ir kam jis vartojamas

Jums yra paskirtas Xarelto, nes

- Jums diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas (būklių grupė, kuriai priskiriamas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, stiprus krūtinės skausmas) ir nustatyta, kad Jums buvo padidėję tam tikri širdies sutrikimus rodantys kraujo tyrimų rodikliai. Suaugusiems pacientams Xarelto sumažina kito miokardo infarkto arba mirties nuo širdies ar kraujagyslių ligos riziką.

Jums nebus skiriama vien tik Xarelto. Gydytojas Jums taip pat paskirs:

- acetilsalicilo rūgšties arba
- acetilsalicilo rūgšties kartu su klopidogreliu arba tiklopidinu.

arba

- Jums diagnozuota didelė kraujo krešulio susidarymo rizika dėl vainikinių arterijų ligos arba periferinių arterijų ligos, kuri sukelia simptomus. Xarelto mažina kraujo krešulių susidarymo (aterotrombozinių reiškinių) riziką suaugusiems. Jums nebus skiriama vien tik Xarelto. Gydytojas Jums nurodys vartoti ir acetilsalicilo rūgšties. Kai kuriais atvejais, jeigu Xarelto Jums skiriamas po procedūros, kai reikia atverti susiaurėjusią arba užsikimšusią kojos arteriją kraujotakai atkurti, gydytojas gali Jums išrašyti ir klopidogrelį, kurį trumpai reikės vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi.

Xarelto sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano, kuris priklauso antitrombozinių vaistų grupei. Jis veikia blokuodamas kraujo krešėjimo faktorių (Xa faktorių) ir taip sumažindamas polinkį formuoti kraujo krešuliams.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Xarelto

### Xarelto 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 Jums nustatytas ūminis koronarinis sindromas ir anksčiau Jums buvo kraujavimas į smegenis arba kraujo krešulys smegenyse (insultas);
- jeigu sergate vainikinių arterijų liga arba periferinių arterijų liga ir anksčiau esate patyrę kraujavimą į galvos smegenis (insultą) arba per praeitą mėnesį Jums buvo užsikimšusios smulkios arterijos, kurios aprūpina krauju giliuosius galvos smegenų audinius (lakūninis insultas), arba galvos smegenyse buvo krešulys (išeminis, nelakūninis insultas);
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevertokite Xarelto ir pasakykite savo gydytojui.**

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xarelto.

Xarelto negalima vartoti kartu su kitais kraujo krešėjimą mažinančiais vaistais, tokiais kaip prazugrelis arba tikagreloras (šiems vaistams nepriskiriami acetilsalicilo rūgštis ir klopidoogrelis ar tiklopidinas).

### Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
  - sunki inkstų liga, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
  - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Xarelto“);
  - kraujavimo sutrikimai;
  - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
  - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio 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 (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
  - jeigu esate vyresnis nei 75 metų amžiaus;
  - jeigu sveriate mažiau kaip 60 kg;
  - sergate vainikinių arterijų liga su sunkiu simptominiu širdies nepakankamumu;
- jeigu Jums protezuoti širdies vožtuvai;
- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

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

### **Jeigu Jums reikia atlikti operaciją**

- labai svarbu Xarelto vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas;
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
  - labai svarbu Xarelto 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**

Xarelto 2,5 mg tablečių **nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims**. Informacijos apie jų vartojimą vaikams ir paaugliams nepakanka.

### **Kiti vaistai ir Xarelto**

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, klopidogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis, prazugrelis ir tikagreloras (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“));
  - vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
  - dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
  - kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant Xarelto, gali pasireikšti svaigulys (dažnas šalutinis poveikis) arba apalpinimas (nedažnas šalutinis poveikis) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų negalima.

### **Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti Xarelto**

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

#### **Kiek vartoti**

Rekomenduojama dozė yra viena 2,5 mg tabletė du kartus per parą. Xarelto vartokite kasdien maždaug tuo pačiu metu (pvz., vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare). Šį vaistą galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Xarelto vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre.

Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti sutraiškytą Xarelto tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

Jums nebus paskirta vien tik Xarelto.

Gydytojas Jums pasakys, kad vartotumėte ir acetilsalicilo rūgštis.

Jeigu Xarelto Jums skiriamas po ūminio koronarinio sindromo, gydytojas gali nurodyti vartoti ir klopido-grelio arba tiklopidino.

Jeigu Xarelto Jums skiriamas po procedūros, kai reikia atverti susiaurėjusią arba užsikimšusią kojos arteriją kraujotakai atkurti, gydytojas gali Jums išrašyti ir klopido-grelį, kurį trumpai reikės vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi.

Gydytojas pasakys, kiek šių vaistų vartoti (paprastai per parą reikia vartoti 75-100 mg acetilsalicilo rūgštis arba 75-100 mg acetilsalicilo rūgštis kartu su 75 mg klopido-grelio arba standartine tiklopidino paros doze).

#### **Kada pradėti vartoti Xarelto**

Po ūminio koronarinio sindromo gydymą Xarelto reikia pradėti kuo anksčiau, stabilizavus ūminį koronarinį sindromą: per 24 valandas Jus paguldžius į ligoninę ir kai įprastai nutraukiamas parenteralinis (skiriamas injekcijomis) nuo krešulių apsaugantis gydymas.

Jeigu Jums diagnozuota vainikinių arterijų liga arba periferinių arterijų liga, gydytojas Jums nurodys, kada pradėti gydymą Xarelto.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Xarelto tablečių. Pavartojus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

#### **Pamiršus pavartoti Xarelto**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleidote dozę, kitą dozę vartokite įprastu metu.

#### **Nustojus vartoti Xarelto**

Xarelto vartokite nuolat, tiek laiko, kiek Jums paskyrė gydytojas.

Nenutraukite Xarelto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, gali padidėti kito miokardo infarkto, insulto arba mirties nuo širdies ar kraujagyslių ligos rizika.

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

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

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

Kaip ir kiti panašūs vaistai, mažinantys kraujo krešulių susidarymą, Xarelto 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 dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežulys;
- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.



**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, „Kraujavimo požymiai“);
- kraujavimas į sąnarius, sukeltas 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)

- kraujavimas į raumenis;
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- odos ir akių pageltimas (gelta);
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoagulantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspauzimo 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 Xarelto**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### Sutraiškytos tabletės

Sutraiškytos tabletės išlieka stabilios vandenyje ir obuolių tyrelėje iki 4 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Xarelto sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, hipromeliozė (2910), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio“.  
Tabletės plėvelė: makrogolis (3350), hipromeliozė (2910), titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172).

### Xarelto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xarelto 2,5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „2,5“ bei trikampi kitoje pusėje.

Jos

- supakuotos į lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 arba 196 plėvele dengtas tabletes arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10 × 1 ar 100 × 1 arba
- tiekiamos sudėtinėmis pakuotėmis, susidedančiomis iš 10 dėžučių, kurių kiekvienoje yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių arba
- tiekiamos buteliukais po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### Gamintojas

Gamintoją galima nustatyti pagal serijos numerį, atspausdintą ant kartono dėžutės šoninės atverčiamosios dalies ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko:

- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BX, gamintojas yra  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra IT, gamintojas yra  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BT, gamintojas yra  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Vokietija

Jeigu apie ši vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Xarelto 10 mg plėvele dengtos tabletės rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Xarelto ir kam jis vartojamas

Xarelto 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.

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

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xarelto

##### Xarelto 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, **nevertokite Xarelto ir pasakykite savo gydytojui.**

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xarelto.

### **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 Xarelto“);
  - kraujavimo sutrikimai;
  - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
  - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio 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 (bronhektazės), 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 kitokią gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.

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

### **Jeigu Jums reikia atlikti operaciją**

- labai svarbu Xarelto 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 Xarelto 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**

Xarelto 10 mg tablečių **nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims.** Informacijos apie jų vartojimą vaikams ir paaugliams nepakanka.

### **Kiti vaistai ir Xarelto**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Jeigu vartojate
  - kai kurių kitų vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., flukonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), išskyrus tepamus ant odos;
  - ketokonazolo tablečių (vartojamų Kušingo sindromui, kai organizme gaminama per daug kortizolio, gydyti);
  - kai kurių vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicino, eritromicino);
  - kai kurių priešvirusinių vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);
  - kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidoogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis);
  - vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
  - dronedarono, vaisto nuo širdies ritmo sutrikimo;
  - kai kurių vaistų nuo depresijos (selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)).

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

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Xarelto, 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.

### Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Xarelto

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

### Kiek vartoti

- Po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo venose  
Rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 10 mg tabletė vieną kartą per parą.

- Kraujo krešulių kojų venose bei kraujo krešulių plaučių kraujagyslėse gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo profilaktikai  
Po kraujo krešulio gydymo, trukusio ne mažiau kaip 6 mėnesius, rekomenduojama dozė yra viena 10 mg tabletė vieną kartą per parą arba viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą.  
Gydytojas Jums paskyrė Xarelto 10 mg vieną kartą per parą.

Nurykite tabletę, geriausia užsigerdami vandeniu.  
Xarelto galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Xarelto vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre.  
Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti sutraiškytą Xarelto tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

### **Kada vartoti Xarelto**

Gerkite po vieną tabletę per parą, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.  
Stenkitės vartoti tabletę tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite.  
Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

Po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijų, siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo venose:  
Pirmąją tabletę vartokite praėjus 6-10 valandų po operacijos.  
Jeigu Jums atlikta didžioji klubo sąnario operacija, dažniausiai tabletės geriamos 5 savaites.  
Jeigu Jums atlikta didžioji kelio sąnario operacija, dažniausiai tabletės geriamos 2 savaites.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Xarelto tablečių. Pavartojus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

### **Pamiršus pavartoti Xarelto**

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

### **Nustojus vartoti Xarelto**

Xarelto vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Xarelto apsaugo nuo sunkių būklių.

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Kaip ir kiti panašūs vaistai, mažinantys kraujo krešulių susidarymą, Xarelto 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 dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

#### **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, „Kraujavimo požymiai“);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

#### **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos ir akių pageltimas (gelta);

- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- kraujavimas į raumenis;
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Xarelto**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### Sutraiškytos tabletės

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

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Xarelto sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, hipromeliozė (2910), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio“.  
Tabletės plėvelė: makrogolis (3350), hipromeliozė (2910), titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172).

### **Xarelto išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Xarelto 10 mg plėvelė dengtos tabletės yra šviesiai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „10“ bei trikampių kitoje pusėje.

Jos

- supakuotos į lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 5, 10, 14, 28, 30 arba 98 plėvele dengtas tabletes arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10 × 1 ar 100 × 1 arba
- tiekiamos sudėtinėmis pakuotėmis, susidedančiomis iš 10 dėžučių, kurių kiekvienoje yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių, arba
- tiekiamos buteliukais po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Gamintoją galima nustatyti pagal serijos numerį, atspausdintą ant kartono dėžutės šoninės atverčiamosios dalies ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko:

- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BX, gamintojas yra  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra IT, gamintojas yra  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BT, gamintojas yra  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Xarelto ir kam jis vartojamas

Xarelto sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano.

Xarelto 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.

Xarelto 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.

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

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xarelto

##### Xarelto 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, **nevertokite Xarelto ir pasakykite savo gydytojui.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xarelto.

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
  - sunki suaugusių inkstų liga ir vidutinio sunkumo arba sunki vaikų ir paauglių 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 Xarelto“);
  - kraujavimo sutrikimai;
  - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
  - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio 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 (bronhektazės), 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 Xarelto, pasakykite gydytojui.** Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus atidžiau stebėti.

### **Jeigu Jums reikia atlikti operaciją**

- labai svarbu Xarelto vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas.
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
  - labai svarbu Xarelto 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**

Xarelto tablečių nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 30 kg. Informacijos apie Xarelto vartojimą vaikams ir paaugliams suaugusiųjų indikacijoms nepakanka.

### **Kiti vaistai ir Xarelto**

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 Xarelto, **pasakykite savo gydytojui**, nes Xarelto 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 Xarelto, **pasakykite savo gydytojui**, nes Xarelto veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Xarelto ir ar Jus atidžiau stebėti.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Xarelto, 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.

### Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Xarelto

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

Xarelto būtina vartoti valgio metu.

Nurykite tabletes (-es), geriausia užsigerdami vandeniu.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Xarelto vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė. Išgėrus šį mišinį, reikia nedelsiant pavalgyti.

Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti sutraiškytą Xarelto tabletę ir per skrandžio vamzdelį.



## Kiek vartoti

### - Suaugusiems

- Kraujo krešulių susidarymo smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai  
Rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 20 mg tabletė vieną kartą per parą.  
Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, dozė gali būti sumažinta iki vienos Xarelto 15 mg tabletės vieną kartą per parą.
- Jeigu Jums reikalinga procedūra, skirta užsikimšusių širdies kraujagyslių gydymui (vadinama perkutanine koronarine intervencija – PKI su stento įvedimu), dozės sumažinimo iki vienos Xarelto 15 mg tabletės vieną kartą per parą (arba iki vienos Xarelto 10 mg tabletės vieną kartą per parą, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimas), vartojant kartu su antitrombocitiniu vaistu, pavyzdžiui, klopidoireliu, patirtis yra ribota.
- Kraujo krešulių kojų venose bei kraujo krešulių plaučių kraujagyslėse gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo profilaktikai  
Pirmąsias 3 savaites rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 15 mg tabletė du kartus per parą. Po 3 savaitių rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 20 mg tabletė 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 tabletę vieną kartą per parą arba po vieną 20 mg tabletę vieną kartą per parą.  
Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi ir Jūs vartojate po vieną Xarelto 20 mg tabletę vieną kartą per parą, gydytojas gali nuspręsti po trijų savaitių sumažinti dozę iki vienos Xarelto 15 mg tabletės vieną kartą per parą, jei kraujavimo rizika didesnė negu naujo krešulio susidarymo rizika.

### - Vaikams ir paaugliams

Xarelto 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 **Xarelto 15 mg tabletė** vieną kartą per parą.
- Vaikams ir paaugliams, kurių **kūno svoris yra 50 kg arba daugiau**, rekomenduojama dozė yra viena **Xarelto 20 mg tabletė** vieną kartą per parą.

Kiekvieną Xarelto dozę vartokite užsigerdami valgio metu (pvz., vandeniui ar sultimis). Tabletes vartokite kasdien maždaug tuo pačiu metu. Apsvarstykite, ar nevertėtų nustatyti žadintuvo priminimui.

Tėvams arba globėjams: stebėkite vaiką, kad būtų užtikrintas pilnos dozės suvartojimas.

Kadangi Xarelto dozė priklauso nuo kūno svorio, svarbu suplanuoti apsilankymus pas gydytoją, nes, keičiantis kūno svoriui, gali prireikti koreguoti dozę.

**Niekada patys nekoreguokite Xarelto dozės.** Jei reikės, dozę pakoreguos gydytojas.

Tabletės negalima skelti per pusę, norint suvartoti dalį tabletės dozės. Jei reikalinga mažesnė dozė, vartokite kitą vaisto formą, t. y. Xarelto granules geriamajai suspensijai.

Vaikams ir paaugliams, kurie negali nuryti visos tabletės, reikia vartoti Xarelto granules geriamajai suspensijai.

Jei geriamosios suspensijos neturite, galima sutraiškyti Xarelto tabletę ir prieš pat vartojant sumaišyti ją su vandeniu arba obuolių tyrė. Suvartojus šį mišinį, reikia nedelsiant pavalgyti. Jei reikalinga, sutraiškytą Xarelto tabletę gydytojas gali duoti suvartoti per skrandžio vamzdelį.

### **Jei išspjovėte vaisto dozę arba vėmėte,**

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

Jei pavartoję Xarelto kelis kartus išspjovėte vaisto dozę arba vėmėte, kreipkitės į gydytoją.

### **Kada vartoti Xarelto**

Gerkite tablete(-es) kasdien, kol gydytojas pasakys, kada nustoti. Stenkitės vartoti tablete(-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 Xarelto tada, kai Jums liepia gydytojas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Xarelto tablečių. Pavartojus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

### **Pamiršus pavartoti Xarelto**

#### Suaugusiems, vaikams ir paaugliams

Jeigu vartojate vieną 20 mg tablete arba vieną 15 mg tablete **vieną kartą** per parą ir pamiršote ją išgerti, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip vienos tabletės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą tablete vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną tablete vieną kartą per parą.

#### Suaugusiems

Jeigu vartojate po vieną 15 mg tablete **du kartus** per parą ir pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip dviejų 15 mg tablečių. Jeigu pamiršote pavartoti tablete, galite vartoti dvi 15 mg tabletes tuo pačiu metu, kad suvartotumėte visą dviejų tablečių kiekį (30 mg) tą pačią dieną. Kitą dieną vartokite po vieną 15 mg tablete du kartus per parą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Xarelto tablečių. Pavartojus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

### **Nustojus vartoti Xarelto**

Xarelto vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Xarelto gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Kaip ir kiti panašūs vaistai, slopinantys kraujo krešulių susidarymą, Xarelto 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 kraujodiklių 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 suaugusiems, 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 dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- galūnių skausmas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kai kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

#### **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, „Kraujavimo požymiai“);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos ir akių pageltimas (gelta);
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- kraujavimas į raumenis;
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoagulantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

### **Šalutiniai poveikiai, pasireiškę vaikams ir paaugliams**

Apskritai, šalutiniai poveikiai, pasireiškę Xarelto 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 Xarelto**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **Sutraiškytos tabletės**

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

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Xarelto sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg arba 20 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, hipromeliozė (2910), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio“.  
Tabletės plėvelė: makrogolis (3350), hipromeliozė (2910), titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172).

### Xarelto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės yra raudonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „15“ bei trikampių kitoje pusėje.

Jos

- supakuotos į lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10, 14, 28, 42 arba 98 plėvele dengtas tabletes arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10 × 1 ar 100 × 1 arba
- tiekiamos sudėtinėmis pakuotėmis, susidedančiomis iš 10 dėžučių, kurių kiekvienoje yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių, arba
- supakuotos į buteliukus po 100 plėvele dengtų tablečių.

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės yra rudai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „20“ bei trikampių kitoje pusėje.

Jos

- supakuotos į lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10, 14, 28 arba 98 plėvele dengtas tabletes arba
- supakuotos į dalomąsias lizdines plokšteles ir tiekiamos dėžutėmis po 10 × 1 ar 100 × 1 arba
- tiekiamos sudėtinėmis pakuotėmis, susidedančiomis iš 10 dėžučių, kurių kiekvienoje yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių, arba
- supakuotos į buteliukus po 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### Gamintojas

Gamintoją galima nustatyti pagal serijos numerį, atspausdintą ant kartono dėžutės šoninės atverčiamosios dalies ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko:

- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BX, gamintojas yra  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija

- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra IT, gamintojas yra  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BT, gamintojas yra  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės**

**Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės**

### Pakuotė gydymui pradėti

Neskirta vaikams

rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Xarelto ir kam jis vartojamas

Xarelto sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano. Jis vartojamas suaugusiems:

- kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozės) ir plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijos) gydymui ir pakartotinio kraujo krešulių susidarymo kojų ir (arba) plaučių kraujagyslėse profilaktikai.

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

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xarelto

##### Xarelto 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 venas ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums tinka, **nevertokite Xarelto ir pasakykite savo gydytojui.**

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xarelto.

### Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima šiais atvejais:
  - sunki inkstų liga, nes inkstų funkcija gali turėti įtakos Jūsų organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
  - jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Xarelto“);
  - kraujavimo sutrikimai;
  - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
  - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas, pvz., dėl gastroezofaginio reflukso ligos (ligos, kai skrandžio 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 (bronhektazės), 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 kitokią gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.

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

### Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

- labai svarbu Xarelto vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas;
- jeigu Jūsų operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
  - labai svarbu Xarelto 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

Xarelto pakuotės gydymui pradėti **nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims**, nes ji specialiai sukurta suaugusių pacientų gydymui pradėti ir netinka vartoti vaikams ir paaugliams.

### Kiti vaistai ir Xarelto

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 Xarelto, pasakykite savo gydytojui, nes Xarelto 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 Xarelto, pasakykite savo gydytojui, nes Xarelto veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Xarelto ir ar Jus atidžiau stebėti.**

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant Xarelto, 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.

### **Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Xarelto**

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

Xarelto būtina vartoti valgio metu.

Nurykite tabletes (-es), geriausia užsigerdami vandeniu.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Xarelto vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyre. Išgėrus šį mišinį, reikia nedelsiant pavalgyti.

Jei reikia, gydytojas gali Jums paskirti vartoti sutraiškytą Xarelto tabletę ir per skrandžio vamzdelį.

### **Kiek vartoti**

Pirmąsias 3 savaites rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 15 mg tabletė du kartus per parą. Po 3 savaičių rekomenduojama dozė yra viena Xarelto 20 mg tabletė vieną kartą per parą.

Ši Xarelto 15 mg ir 20 mg pakuotė gydymui pradėti skirta tik pirmoms 4 gydymo savaitėms.

Pabaigus šią pakuotę, gydymas tęsiamas vartojant Xarelto 20 mg vieną kartą per parą, kaip nurodė gydytojas.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali nuspręsti po trijų savaičių sumažinti dozę iki vienos Xarelto 15 mg tabletės vieną kartą per parą, jei kraujavimo rizika didesnė negu naujo krešulio susidarymo rizika.

### **Kada vartoti Xarelto**

Gerkite tabletes(-es) kasdien, kol gydytojas pasakys, kada nustoti.

Stenkitės vartoti tabletes(-es) tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, nes taip geriau prisiminsite.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti gydymą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote per daug Xarelto tablečių. Pavartojus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

### **Pamiršus pavartoti Xarelto**

Jeigu vartojate po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą ir pamiršote pavartoti tabletę, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip dviejų 15 mg tablečių. Jeigu pamiršote pavartoti dozę, galite vartoti dvi 15 mg tabletes tuo pačiu metu, kad suvartotumėte visą dviejų tablečių kiekį (30 mg) tą pačią dieną. Kitą dieną gerkite po vieną 15 mg tabletę du kartus per parą.

Jeigu vartojate vieną 20 mg tabletę vieną kartą per parą ir pamiršote ją pavartoti, padarykite tai iš karto, kai tik tai prisiminsite. Tą pačią dieną negalima vartoti daugiau kaip vienos tabletės kompensuoti praleistą dozę. Kitą tabletę vartokite kitą dieną ir po to vartokite vieną tabletę vieną kartą per parą.

### **Nustojus vartoti Xarelto**

Xarelto vartojimo, nepasitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Xarelto gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Kaip ir kiti panašūs vaistai, mažinantys kraujo krešulių susidarymą, Xarelto 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 dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- sutrikusi inkstų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- galūnių skausmas;
- karščiavimas;
- pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (simptomai gali būti svaigulio jausmas ar alpimas stojantis);
- jėgos ir energijos sumažėjimas (silpnumas, nuovargis), galvos skausmas, svaigulys;
- bėrimas, odos niežėjimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti kurių kepenų fermentų kiekio padidėjimą.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujavimas į smegenis ar į kaukolės vidų (žr. aukščiau, „Kraujavimo požymiai“);
- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- kraujavimas į raumenis;
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- odos ir akių pageltimas (gelta);
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirksnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Xarelto**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### Sutraiškytos tabletės

Sutraiškytos tabletės išlieka stabilios vandenyje ir obuolių tyrelėje iki 4 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Xarelto sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Kiekvienoje tabletėje yra atitinkamai 15 mg arba 20 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, hipromeliozė (2910), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Xarelto sudėtyje yra laktozės ir natrio“.  
Tabletės plėvelė: makrogolis (3350), hipromeliozė (2910), titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172).

### **Xarelto išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės yra raudonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „15“ bei trikampiu kitoje pusėje.

Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės yra rudai raudonos, apvalios, abipus išgaubtos ir paženklintos BAYER kryželiu vienoje pusėje ir „20“ bei trikampiu kitoje pusėje.

Pakuotė gydymui pradėti pirmoms 4 savaitėms: kiekvienoje 49 plėvele dengtų tablečių pakuotėje gydymui pradėti pirmoms 4 savaitėms yra keturiasdešimt dvi Xarelto 15 mg plėvele dengtos tabletės ir septynios Xarelto 20 mg plėvele dengtos tabletės dėkle.

### **Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Gamintoją galima nustatyti pagal serijos numerį, atspausdintą ant kartono dėžutės šoninės atverčiamosios dalies ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko:

- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BX, gamintojas yra  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra IT, gamintojas yra  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BT, gamintojas yra  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotoją atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521



**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Xarelto 1 mg/ml granulės geriamajai suspensijai rivaroksabanas (*rivaroxabanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija. Šis pakuotės lapelis parašytas pacientui („Jums“) ir tėvui ir (arba) motinai arba globėjui, kuris šio vaisto duos vaikui.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys).
- Jeigu Jums arba vaikui 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 Xarelto ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant arba duodant Xarelto
3. Kaip vartoti arba duoti Xarelto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xarelto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Xarelto ir kam jis vartojamas

Xarelto sudėtyje yra veikliosios medžiagos rivaroksabano.

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

Xarelto vartojamas išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams ir mažiems vaikams, vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus:

- 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.

Perskaitykite kartu su šiuo vaistu pateikiamą vartojimo instrukciją ir jos laikykitės, nes joje nurodyta, kaip paruošti ir vartoti arba duoti Xarelto geriamąją suspensiją.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant arba duodant Xarelto

##### Xarelto vartoti arba duoti draudžiama, jeigu Jums arba vaikui

- yra alergija rivaroksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra stiprus kraujavimas;
- 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);
- tenka vartoti vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus,
  - kai keičiami nuo kraujo krešulių apsaugantys vaistai arba
  - kai per venos ar arterijos kateterį leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- yra kepenų liga, kuri susijusi su padidėjusia kraujavimo rizika;
- esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu bet kuris iš šių punktų Jums arba vaikui tinka, **nevirtokite bei neduokite Xarelto ir pasakykite savo gydytojui.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xarelto, jeigu:

- Jums arba vaikui yra padidėjusi kraujavimo rizika. Taip gali būti šiais atvejais:
  - vidutinio sunkumo arba sunki inkstų liga; nes inkstų funkcija gali turėti įtakos organizmą veikiančio vaisto kiekiui;
  - jeigu Jūs arba vaikas vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, apiksabano arba heparino), jeigu tai absoliučiai būtina (žr. skyrių „Xarelto vartoti arba duoti draudžiama“);
  - kraujavimo sutrikimai;
  - labai aukštas kraujospūdis, nekontroliuojamas gydymu;
  - skrandžio arba žarnyno ligos, galinčios sukelti kraujavimą, pvz., žarnyno arba skrandžio uždegimas, arba stemplės uždegimas dėl 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 (bronhektazės), arba anksčiau buvęs kraujavimas iš plaučių;
- Jums arba vaikui protezuoti širdies vožtuvai;
- Jūs arba vaikas sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika);
- Jūsų arba vaiko kraujospūdis nestabilus;
- planuojama taikyti kitokį gydymą arba chirurginę procedūrą, norint pašalinti kraujo krešulį iš plaučių.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums arba vaikui tinka, prieš pradėdami vartoti arba duoti Xarelto, **pasakykite gydytojui.** Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums arba vaikui šį vaistą ir ar atidžiau stebėti.

Xarelto **negalima duoti** jaunesniems kaip 6 mėnesių amžiaus vaikams, kurie

- gimė anksčiau negu 37-ą nėštumo savaitę arba
- sveria mažiau kaip 2,6 kg, arba
- buvo mažiau kaip 10 dienų maitinami krūtimi arba maitinimo mišiniais.

Šiais atvejais Xarelto dozavimo negalima patikimai parinkti, ir šiems vaikams jis neiširtas.

### **Jeigu Jums arba vaikui reikia atlikti operaciją**

- labai svarbu Xarelto vartoti arba duoti prieš ir po operacijos tiksliai tuo laiku, kaip Jums nurodė gydytojas.
- jeigu operacijos metu bus įterpiamas kateteris arba leidžiami vaistai į stuburo kanalą (pvz., epidurinė ar spinalinė anestezija arba skausmo slopinimas):
  - labai svarbu Xarelto vartoti arba duoti prieš nurodytas procedūras ar kateterio išėmimą ir po jų tiksliai tuo laiku, kaip nurodė gydytojas;
  - nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei po anestezijos Jūs arba vaikas pajusite kojų tirpimą ar silpnumą, arba žarnyno ar šlapimo pūslės veiklos sutrikimą. Šiuo atveju gali prireikti skubios pagalbos.

### **Vaikams ir paaugliams**

Xarelto geriamąją suspensiją reikia vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams kraujo krešulių, susidariusių venose arba plaučių kraujagyslėse, gydymui ir pakartotinio jų susidarymo profilaktikai. Informacijos apie jos vartojimą vaikams ir paaugliams kitoms indikacijoms nepakanka.

### **Kiti vaistai ir Xarelto**

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Jeigu Jūs arba vaikas vartojate:

- kai kurių 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 vaistų nuo ŽIV / AIDS (pvz., ritonaviro);
- kitų vaistų, skirtų krešėjimui mažinti (pvz., enoksaparino, klopidogrelis ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas ar acenokumarolis);
- vaistų, slopinančių uždegimą ir skausmą (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 arba vaikui tinka, prieš pradėdami vartoti arba duoti Xarelto, **pasakykite savo gydytojui**, nes Xarelto veiksmingumas gali padidėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums arba vaikui šį vaistą ir ar atidžiau stebėti. Jeigu gydytojas mano, kad Jums arba vaikui yra padidėjusi skrandžio ar žarnyno opų rizika, gali prireikti skirti profilaktinį opų gydymą.

- Jeigu Jūs arba vaikas vartojate:
  - kai kurių vaistų epilepsijai gydyti (fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
  - paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinio preparato depresijai gydyti;
  - rifampicino (antibiotiko).

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums arba vaikui tinka, prieš pradėdami vartoti arba duoti Xarelto, **pasakykite savo gydytojui**, nes Xarelto veiksmingumas gali sumažėti. Gydytojas nuspręs, ar skirti Jums arba vaikui Xarelto ir ar atidžiau stebėti.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį arba paauglė yra nėščia ar žindo kūdikį, **Xarelto vartoti arba duoti draudžiama**.
- Jei yra galimybė, kad Jūs arba paauglė **galite pastoti**, vartojant Xarelto reikia naudotis patikimu **kontracepcijos** metodu.
- Jeigu vartodama šį vaistą Jūs arba paauglė pastojote, nedelsdama pasakykite savo gydytojui, kuris nuspręs, kaip tęsti gydymą.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Xarelto, gali pasireikšti svaigulys arba apalpimas. Jeigu Jums arba vaikui pasireiškia šie simptomai, vairuoti, važiuoti dviračiu arba naudoti bet kokių įrankių ar valdyti mechanizmų negalima.

### Xarelto sudėtyje yra natrio benzoato ir natrio

Kiekviename šios geriamosios suspensijos mililitre yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211). Natrio benzoatas (E 211) naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą). Šio vaisto mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti arba duoti Xarelto

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

Įsitikinkite, kad tam skirtoje dėžutės vietoje yra parašyta tiksli informacija, kiek ir kaip dažnai reikia vartoti arba duoti Xarelto. Jeigu tai neparašyta, paprašykite, kad vaistininkas arba gydytojas pateiktų reikiamą informaciją.

### Vartojimo instrukcija

Kaip paruošti ir vartoti arba duoti Xarelto geriamąją suspensiją:

- žr. vartojimo instrukcijos knygelėje, kuri pateikta dėžutėje ir
- žiūrėkite mokomąją vaizdinę medžiagą, kurią galite pasiekti per QR kodą, pavaizduotą ant paciento budrumo kortelės, kuri pateikiama kartu su šiuo vaistiniu preparatu.

### **Kaip vartoti arba duoti**

Xarelto geriamąją suspensiją reikia vartoti arba jos duoti maitinimo (su motinos pienu arba kūdikių mišiniu) arba valgio metu. Kiekvieną Xarelto dozę reikia nuryti kartu su įprasta skysčio porcija (pavyzdžiui, 6 mėnesių amžiaus vaikams tai bus 20 ml, o paaugliams iki 240 ml). Šiai įprastai porcijai galima priskaičiuoti maitinimui naudojamą įprastą gėrimo kiekį (pvz., motinos pienu, kūdikių mišinį, maitinamąjį gėrimą).

Geriamąją suspensiją gydytojas taip pat gali duoti suvartoti per skrandžio vamzdelį.

### **Kiek vartoti arba duoti**

Xarelto dozė priklauso nuo paciento kūno svorio. Ją apskaičiuos gydytojas, nustatydamas geriamosios suspensijos kiekį (tūrį) mililitrais (ml). Ją reikia atmatuoti naudojant mėlyną švirkštą (1 ml arba 5 ml arba 10 ml švirkštą, žr. 1 lentelę), kuris tiekiamas kartu su šiuo vaistu. Gydytojas paskirs reikalingą suvartoti tūrį, įskaitant konkretų švirkštą, kurį turėsite naudoti.

Gydytojas pasakys, kiek geriamosios suspensijos reikia vartoti Jums arba vaikui.

Toliau yra pateikta lentelė, kuria naudosis gydytojas. **Patys nekoreguokite dozės.**

Visi reikmenys, reikalingi geriamajai suspensijai paruošti ir vartoti, pateikiami kartu su vaistu (išskyrus geriamąjį vandenį). Naudokite tik vandenį be angliarūgštės, kad išvengtumėte burbulų. Vartodami Xarelto, **naudokite tik pakuotėje pateiktą švirkštą**, kad užtikrintumėte tikslų dozavimą. Netaikykite jokio kito metodo, kad pavartotumėte tirpalo, pvz., nenaudokite kito švirkšto, šaukšto ir kt.

Kadangi Xarelto dozė priklauso nuo kūno svorio, svarbu suplanuoti apsilankymus pas gydytoją, nes, keičiantis kūno svoriui, gali prireikti koreguoti dozę, ypač vaikams, sveriantiems mažiau kaip 12 kg. Taip bus užtikrinta, kad vaikas suvartos tinkamą Xarelto dozę.

### **1 lentelė. Vaikams rekomenduojama Xarelto dozė**

Kūno svoris [kg]	Vienkartinė dozė*	Vartojimo dažnis kartais per parą	Visa paros dozė*	Tinkamas mėlynas švirkštas
nuo 2,6 iki mažiau kaip 3	0,8 ml	3 kartai	2,4 ml	1 ml
nuo 3 iki mažiau kaip 4	0,9 ml		2,7 ml	
nuo 4 iki mažiau kaip 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
nuo 5 iki mažiau kaip 7	1,6 ml		4,8 ml	
nuo 7 iki mažiau kaip 8	1,8 ml		5,4 ml	
nuo 8 iki mažiau kaip 9	2,4 ml		7,2 ml	
nuo 9 iki mažiau kaip 10	2,8 ml		8,4 ml	
nuo 10 iki mažiau kaip 12	3,0 ml		9,0 ml	
nuo 12 iki mažiau kaip 30	5,0 ml	2 kartai	10,0 ml	5 ml arba 10 ml
nuo 30 iki mažiau kaip 50	15,0 ml	vieną kartą	15,0 ml	10 ml
50 arba daugiau	20,0 ml		20,0 ml	

\* 1 ml geriamosios suspensijos atitinka 1 mg rivaroksabano

Jeigu Jūs arba vaikas sveriate bent 30 kg ir galite nuryti tabletes, gydytojas gali paskirti tablečių.

### **Kada vartoti arba duoti Xarelto**

Geriamąją suspensiją vartokite arba jos duokite kasdien, kaip nurodyta, kol gydytojas pasakys nustoti.

Geriamąją suspensiją vartokite arba jos duokite kasdien tuo pačiu metu, kad geriau atsimintumėte. Apsvarstykite, ar nevertėtų nustatyti žadintuvo priminimui. Stebėkite vaiką, kad būtų užtikrintas pilnos dozės suvartojimas.

Jeigu gydytojas nurodė vartoti arba duoti Xarelto:

- vieną kartą per parą, tai darykite maždaug kas 24 valandas;
- du kartus per parą, tai darykite maždaug kas 12 valandų;
- tris kartus per parą, tai darykite maždaug kas 8 valandas.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės tęsti Jūsų arba vaiko gydymą.

#### **Jeigu Jūs arba vaikas išspjovėte vaisto dozę arba vėmėte,**

- praėjus mažiau kaip 30 minučių po Xarelto vartojimo, suvartokite arba duokite naują dozę;
- praėjus daugiau kaip 30 minučių po Xarelto vartojimo, naujos dozės vartoti ar duoti **negalima**. Kitą Xarelto dozę vartokite arba duokite artimiausiu numatytu laiku.

Jeigu Jūs arba vaikas pavartoję Xarelto kelis kartus išspjovėte vaisto dozę arba vėmėte, kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti arba duoti Xarelto**

- **Jei Xarelto vartojate arba duodate vieną kartą per parą**, pamirštą Xarelto dozę suvartokite arba duokite tą pačią dieną, kai tik prisiminsite. Jei tai neįmanoma, praleiskite dozę. Kitą dieną vartokite arba duokite kitą Xarelto dozę. Negalima vartoti arba duoti daugiau kaip vienos dozės per parą.
- **Jei Xarelto vartojate arba duodate du kartus per parą:**
  - pamiršus ryto dozę: praleistą dozę suvartokite arba duokite, kai tik prisiminsite. Ją galima vartoti arba duoti kartu su vakaro doze;
  - pamiršus vakaro dozę: praleistą dozę galima suvartoti arba duoti tik tą patį vakarą. Kitą rytą dviejų dozių vartoti arba duoti negalima.
- **Jei Xarelto vartojate arba duodate tris kartus per parą**, praleistos dozės kompensuoti nereikia. Toliau reikia vartoti kitą dozę numatytu laiku (kas 8 valandas).

Praleidę dozę, kitą dieną tęskite gydymą, kaip paskirta gydytojo, vartodami vaistą vieną, du arba tris kartus per parą.

#### **Ką daryti pavartojus arba davus per didelę Xarelto dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojote arba davėte per daug Xarelto geriamosios suspensijos. Pavartojus arba davus per daug Xarelto, padidėja kraujavimo rizika.

#### **Nustojus vartoti arba duoti Xarelto**

Xarelto vartojimo, nesusitarus su gydytoju, nutraukti negalima, nes Xarelto gydo sunkias būkles ir nuo jų apsaugo.

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Kaip ir kiti panašūs vaistai, slopinantys kraujo krešulių susidarymą, Xarelto 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 Jums arba vaikui pasireiškė 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 arba vaiką 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 suaugusiems ir vaikams, sąrašas:**

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio oda gali būti blyški, o Jūs galite jausti silpnumą ar dusulį;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kraujavimas iš šlapimo ir lytinių organų (įskaitant kraują šlapime ir gausų mėnesinių kraujavimą), kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu;
- akies kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš akies baltymo);
- kraujavimas į audinius arba kūno ertmes (kraujosruvos, mėlynės);
- kraujo atkosėjimas;
- kraujavimas į odą arba po oda;
- kraujavimas po operacijos;
- kraujo ar skysčio sunkimasis iš chirurginės žaizdos;
- galūnių tinimas;
- 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, galimi šalutiniai poveikiai, kurie gali būti kraujavimo požymiai);
- kraujavimas į sąnarius, sukeliantis skausmą ir tinimą;
- trombocitopenija (trombocitų – kraujo plokštelių, kurios padeda kraujyje susidaryti krešuliui, – sumažėjimas);

- alerginės reakcijos, įskaitant alergines odos reakcijas;
- sutrikusi kepenų funkcija (gydytojas tai gali nustatyti atlikęs tyrimus);
- kraujo tyrimai gali rodyti bilirubino, kai kurių kasos ar kepenų fermentų kiekio arba trombocitų skaičiaus padidėjimą;
- alpimas;
- bloga savijauta;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- burnos džiūvimas;
- dilgėlinė.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos ir akių pageltimas (gelta);
- cholestazė (sumažėjęs tulžies nutekėjimas), hepatitas, įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą (kepenų uždegimas, įskaitant kepenų pažeidimą);
- kraujavimas į raumenis;
- lokalus tinimas;
- kraujo susikaupimas (hematoma) kirkšnyje – širdies procedūros, kai į kojos arteriją įterpiamas kateteris, komplikacija (pseudoaneurizma).

**Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- eozinofilų, tam tikros rūšies baltųjų granulocitinių kraujo kūnelių sankaupos, kurios sukelia uždegimą plaučiuose (eozinofilinė pneumonija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- inkstų nepakankamumas po stipraus kraujavimo;
- kraujavimas iš inkstų, kartais su krauju šlapime, dėl kurio sutrinka normali inkstų veikla (su antikoaguliantais susijusi nefropatija);
- padidėjęs spaudimas kojų ar rankų raumenyse po kraujavimo, dėl ko gali skaudėti, tinti, sutrikti jutimas, pasireikšti tirpimas ar paralyžius (suspaudimo sindromas po kraujavimo).

### **Šalutiniai poveikiai, pasireiškę vaikams ir paaugliams**

Apskritai, šalutiniai poveikiai, pasireiškę Xarelto 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 Jums arba vaikui 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 Xarelto

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 14 dienų kambario temperatūroje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti. Paruošę laikykite vertikaliai.

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

### Xarelto sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rivaroksabanas. Viename stikliniame buteliuke yra 51,7 mg (100 ml buteliuke) arba 103,4 mg (250 ml buteliuke) rivaroksabano. Kiekviename paruoštos suspensijos mililitre yra 1 mg rivaroksabano.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
bevandenė citrinų rūgštis (E 330), hipromeliozė (2910), manitolis (E 421), mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilceliuliozės natrio druska, natrio benzoatas (E 211) (žr. 2 skyrių „Xarelto sudėtyje yra natrio benzoato ir natrio“), sukralozė (E 955), ksantano lipai (E 415), saldų ir kreminį skonį suteikiančios medžiagos (jas sudaro skoninės medžiagos, maltodekstrinas (kukurūzų), propilenglikolis (E 1520) ir gumiarabikas (E 414).

### Xarelto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xarelto granulės geriamajai suspensijai yra baltos granulės stikliniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

### Pakuočių dydžiai

- Vaikams, sveriantiems **mažiau kaip 4 kg**:  
sulankstoma dėžutė, kurioje yra vienas rudo stiklo buteliukas (100 ml) su 2,625 g granulių (atitinkančių 51,7 mg rivaroksabano), du 1 ml mėlyni švirkštai (pažymėti kaip skysčio dozavimo prietaisai), vienas 50 ml vandens švirkštas ir vienas adapteris.
- Vaikams, sveriantiems **4 kg ir daugiau**:  
sulankstoma dėžutė, kurioje yra vienas rudo stiklo buteliukas (250 ml) su 5,25 g granulių (atitinkančių 103,4 mg rivaroksabano), du 5 ml ir du 10 ml mėlyni švirkštai (pažymėti kaip skysčio dozavimo prietaisai), vienas 100 ml vandens švirkštas ir vienas adapteris.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Individualiai pagal svorį parinktą dozės tūrį ir vartojimo dažnį turi nurodyti vaistą skiriantis gydytojas. Išduodant vaistą tėvams, globėjams arba pacientams, tai turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Atidžiai laikykitės kiekvienoje pakuotėje pateikiamos vartojimo instrukcijos.

Žiūrėkite mokomąją vaizdinę medžiagą, kurią galite pasiekti per QR kodą, pavaizduotą ant paciento budrumo kortelės, kuri pateikiama kartu su šiuo vaistu.

### Registruotojas ir gamintojas

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

Jeigu apie ši vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

## Vartojimo instrukcija (VI)

Vartojimo instrukcija

**Xarelto 1 mg/ml**

**100 ml buteliukas, kuriame yra 2,625 g granulių, skirtų paruošti geriamąją suspensiją**  
**Veiklioji vaistinė medžiaga: rivaroksabanas**

**Geriamosios suspensijos (granulių ir vandens mišinio) paruošimas ir vartojimas**

### **Žodynas ir simboliai**

- Granulės: milteliai (esantys buteliuke), kurių sudėtyje yra veikliosios vaistinės medžiagos.
- Vandens švirkštas: 50 ml švirkštas, naudojamas atmatuoti 50 ml vandens ir jį supilti į buteliuką, kuriame yra Xarelto granulių.
- Suspensija: granulių ir vandens mišinys (skirtas išgerti).
- Mėlynas švirkštas: švirkštas su mėlynu stūmokliu, skirtas įtraukti ir išgerti Xarelto.



Dėmesio: skaitykite vartojimo instrukciją, kad sužinotumėte svarbią informaciją, susijusią su įspėjimais ir atsargumo priemonėmis.



Skaityti vartojimo instrukciją (VI)



Saugoti nuo saulės šviesos



Saugoti nuo drėgmės



Pagaminimo data



Tinkamumo laikas



Kontrolinis numeris



Serijos numeris



Vartoti tik per burną

## Prieš pradėdant

- Prieš pirmą kartą vartodami Xarelto ir prieš vartodami kiekvieną dozę, atidžiai perskaitykite visus vartojimo instrukcijos skyrius.
- Žiūrėkite mokomąją vaizdinę medžiagą, kurią galite pasiekti per QR kodą, pavaizduotą ant paciento budrumo kortelės, kuri pateikiama kartu su šiuo vaistu.
- Prieš pradėdami, įsitikinkite, kad suprantate instrukcijas. Jei nesuprantate, skambinkite gydytojui.
- Išsamesnę informaciją apie Xarelto galima rasti pakuotės lapelyje.

## Pakuotės turinys

Kiekvienoje Xarelto dėžutėje yra šie komponentai:



**1 buteliukas, uždengtas vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu, su Xarelto granulėmis.**



**1 supakuotas 50 ml vandens švirkštas** (tik vienkartiniam naudojimui)

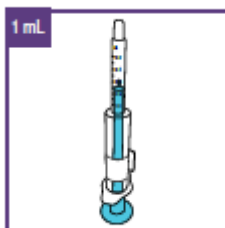
Vandens švirkštas yra naudojamas įtraukti tiksliam vandens kiekiui, kurio reikia paruošti Xarelto suspensijai.



**1 supakuotas buteliuko adapteris**

Į buteliuką su Xarelto granulėmis įpylus tikslų vandens kiekį, adapteris įstatomas į šio buteliuko kaklelį.

Per šį buteliuko adapterį prie buteliuko prijungiamas mėlynas švirkštas, taip užtikrinant, kad į mėlyną švirkštą iš buteliuko būtų galima įtraukti reikiamą suspensijos kiekį.



**2 supakuoti 1 ml mėlyni švirkštai (vienas yra atsarginis švirkštas)**

Mėlynas švirkštas skirtas vartoti mažesniai kaip **1 ml** tūriui.

Naudokite reikiamam suvartoti suspensijos tūriui tinkamą mėlyną švirkštą. Po mėlyno švirkšto etikete yra **raudonas** mygtukas. Šis mygtukas skirtas nustatyti reikalingam dozavimo tūriui.

Mėlyno švirkšto etiketė turi likti šioje vietoje, kol instrukcijoje bus nurodyta ją nuplėšti.



**1 vartojimo instrukcija (VI)** (šis dokumentas)

VI aprašyta, kaip paruošti suspensiją ir kaip nustatyti bei naudoti mėlyną švirkštą.



### 1 pakuotės lapelis

Jame pateikiama svarbi informacija apie Xarelto.



### 1 paciento budrumo kortelė

Svarbi informacija, būtina skubiais atvejais.

Pacientas visada turi ją turėti ir parodyti kiekvienam gydytojui arba odontologui prieš pradėdant gydymą.



### Įspėjamoji informacija.

Atskirų komponentų išpakuoti **negalima**, kol to neprašoma instrukcijoje.  
Jei kuris nors komponentas atidarytas arba pažeistas, Xarelto vartoti **negalima**.  
Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xarelto vartoti **negalima**.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Suspensijai paruošti naudokite **tik** geriamąjį vandenį be angliarūgštės, kad išvengtumėte burbulų. Tai reiškia, kad Jūs galite naudoti:
  - šviežią vandenį iš čiaupo arba
  - mineralinį vandenį be angliarūgštės (negazuotą)
- Labai svarbu į buteliuką su granulėmis įpilti tikslų vandens kiekį, kad būtų užtikrinta reikiama Xarelto koncentracija.
  - Vandens švirškštu atmatuokite 50 ml vandens, daugiau informacijos rasite žemiau.
  - Labai kruopščiai atmatuokite vandens kiekį, kurį supilsite į buteliuką.
- Suspensiją galima vartoti 14 dienų po paruošimo laikant kambario temperatūroje. Ant buteliuko etiketės, tam skirtame laukelyje, nurodykite suspensijos tinkamumo laiką (paruošimo data plius 14 dienų).
- Suspensijos **negalima** laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. **Negalima** užšaldyti. Jei suspensija buvo laikyta šaldytuve, prieš įtraukdami reikiamą dozę, palaukite, kol suspensija sušils iki kambario temperatūros.
- Pakratykite suspensiją **bent 60 sekundžių**, kad ją iš pradžių paruoštumėte.
- Kiekvieną kartą prieš vartodami pakratykite buteliuke esančią suspensiją **bent 10 sekundžių**.
- Labai svarbu, kad būtų suvartotas paskirtas Xarelto dozės tūris.
  - Įsitikinkite, kad žinote paskirtą dozę ir vartojimo dažnį. Kreipkitės į gydytoją ar vaistininką, jeigu nežinote paskirtos dozės ir vartojimo dažnio.
  - Kruopščiai nustatykite mėlyną švirškštą, kad nustatymai atitiktų paskirtą vaisto tūrį.
  - Paskirtai dozei vartoti naudokite mėlyną švirškštą. Vadovaukitės gydytojo nurodymais, kaip dažnai per dieną vartoti paskirtą dozę.
  - Prieš vartodami geriamąją suspensiją, patikrinkite, ar mėlyname švirškšte nėra oro burbulų.
- Jeigu Jūsų vaikas pakartotinai nesuvartojo visos reikalingos dozės ar dalį jos išspjovė, paskambinkite savo vaiko gydytojui, kad nuspręstumėte, ką daryti.
- Tarp dozių vartojimo geriamąją suspensiją laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Neišmeskite šios vartojimo instrukcijos, kad vėliau, vartodami Xarelto, galėtumėte ją perskaityti.

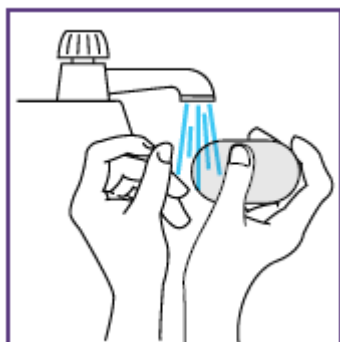
### Xarelto vartojimas

- Xarelto suspensija skirta vartoti tik per burną.
- Xarelto dozės tūris ir vartojimo dažnis priklauso nuo vaiko svorio, taigi, jei Jūsų vaikui Xarelto bus skiriama ilgai, laikui bėgant jie keisis.
  - Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiamą dozės tūrį.
  - **Patys nekeiskite dozės.**
  - **Visada** vartokite tokį vaisto tūrį, kurį nurodė Jūsų vaiko gydytojas, ir pasirūpinkite, kad ant dėžutės, tam skirtame laukelyje, būtų užrašytas tikslus dozavimas ir vartojimo dažnis. Jei laukelyje tai nenurodyta, paprašykite, kad Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas pateiktų reikiamą informaciją.
- Laikykitės išsamių vartojimo nurodymų, kurie pateikti tolesniuose skyriuose.
- Pasirūpinkite, kad vaisto vartojimas atitiktų instrukciją:
  - vartojimas: tris kartus per parą;
  - vartojimas: maždaug 8 valandos tarp vartojimų, vartoti maitinant.

## 1. Geriamosios suspensijos paruošimas

### 1.1 žingsnis. Paruošimas (pasiruošimas)

Kiekvieną kartą, atidarius naują pakuotę, iš karto paruošiama suspensija. Prieš ruošdami suspensiją:



a. Kruopščiai nusiplaukite rankas muilu ir po to nusausinkite jas.



b. patikrinkite dėžutės etiketėje nurodytą tinkamumo laiką. Jei vaisto tinkamumo laikas pasibaigęs, šio vaisto vartoti **negalima**.

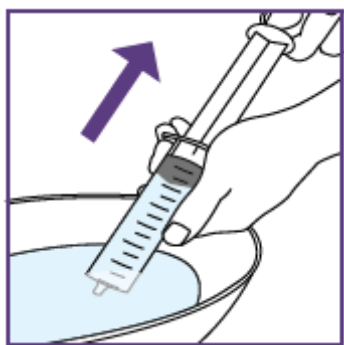
c. susirinkite šiuos papildomus reikmenis:

- indą, kuriame yra bent 150 ml vandens:
  - šviežio vandens iš čiaupo arba mineralinio vandens be angliarūgštės (negazuoto);
  - vanduo turi būti kambario temperatūros;
- audinį, kuris sugertų vandens perteklių.

### 1.2 žingsnis. Švirkšto pripildymas reikiamu vandens tūriu

Kiekvieną kartą, atidarę naują pakuotę, naudokite tik naujus, šioje pakuotėje esančius reikmenis.

a. Išpakuokite 50 ml vandens švirkštą.



b. Vandens švirkšto angą panardinkite į indą su vandeniu.

c. Įtraukite didesnę kaip 50 ml vandens tūrį.

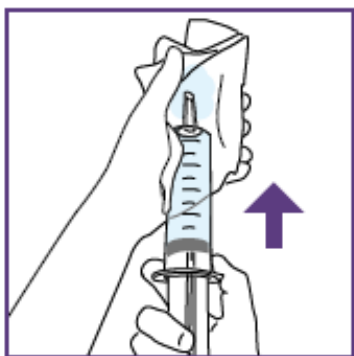
Norėdami tai padaryti, patraukite į save stūmoklio kotelį ir įsitikinkite, kad vandens švirkšto anga visą laiką išlieka žemiau vandens paviršiaus. Taip bus išvengta burbulų švirkšte.

d. Išimkite švirkštą iš vandens.

e. Pakreipkite vandens švirkštą taip, kad jo anga būtų nukreipta į viršų.

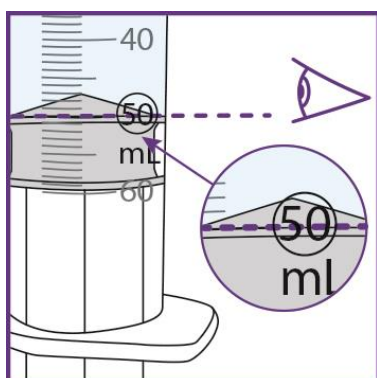
→ Laikant į viršų nukreiptą švirkštą, viršuje susirinks oro burbulai.

Pastuksenkite jį pirštais, kad oro burbulai dar labiau pakiltų į viršų.



f. Stumkite stūmoklio kotelį, kol viršutinis stūmoklio žiedas pasieks 50 ml žymą.

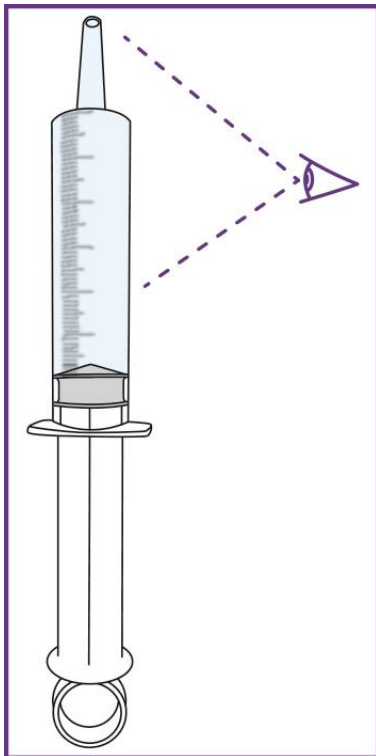
→ Stumiant stūmoklį, per vandens švirkšto antgalį gali išbėgti vandens. Šį nereikalingą vandenį galima sugerti audiniu.



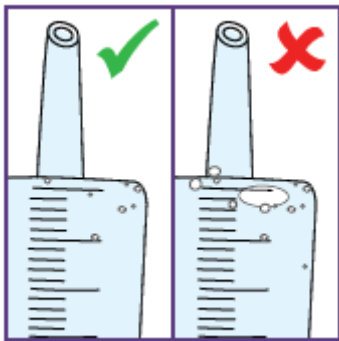
#### Įspėjamoji informacija.

Viršutinis juodo stūmoklio žiedas  **turi tiksliai atitikti 50 ml žymą**, kad susidarytų tinkamos koncentracijos suspensija.





- g. Toliau laikykite vandens švirkštą anga nukreipta į viršų ir kruopščiai apžiūrėkite švirkšte esantį vandenį:
- ar tinkamas jo tūris,
  - ar nėra oro burbulų.
- Maži oro burbulai nėra pavojingi, bet dideli burbulai yra pavojingi. Žemiau skaitykite paaiškinimą, ką toliau daryti.



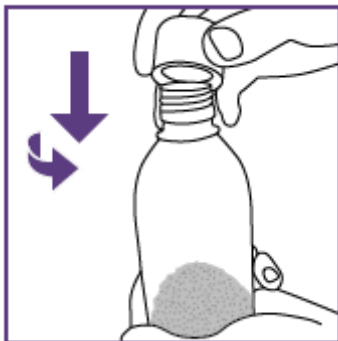
- h. Jei švirkštas nėra tinkamai pripildytas arba jame yra per daug oro:

- ištuštinkite vandens švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki h.

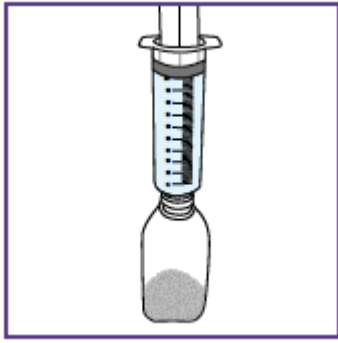
### 1.3 žingsnis. Vandens įpylimas į buteliuką su granulėmis

- a. Jei paaiškėja, kad buteliuke esančios granulės yra sulipusios:

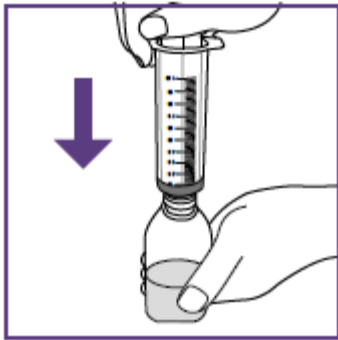
- švelniai pastuksenkite buteliuką, laikydami jį rankoje;
- **būkite atsargūs**, nes buteliukas pagamintas iš stiklo.



- b. Atsukite vaikų sunkiai atidaromą buteliuko dangtelį (spauskite žemyn ir sukite prieš laikrodžio rodyklę).



c. Pripildytą vandens švirkštą įstatykite į buteliuko angą ties viršutiniu jos krašteliu.



d. Tvirtai laikykite buteliuką.

e. Lėtai spauskite stūmoklio kotelį.

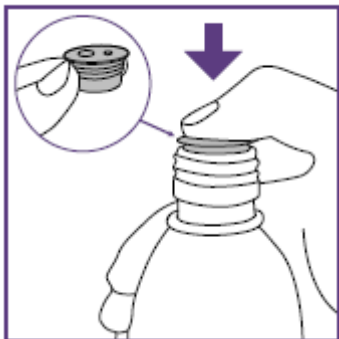
**Į buteliuką reikia perpilti visą vandens tūrį.**

f. vandens švirkštą išmeskite su buitinėmis atliekomis.

#### 1.4 žingsnis. Adapterio pritaikymas ir geriamosios suspensijos sumaišymas

Adapteris yra naudojamas užpildyti mėlyną švirkštą suspensija.

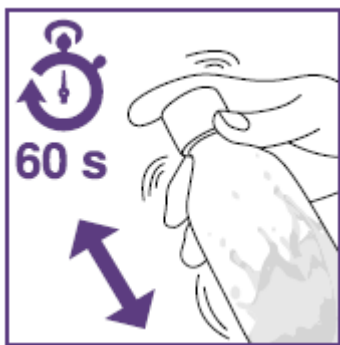
a. Išpakuokite buteliuko adapterį.



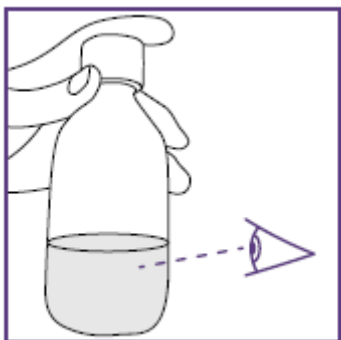
b. Adapterį iki galo įstumkite į buteliuko kaklelį.



c. Buteliuką stipriai užsukite užsukamuoju dangteliu.

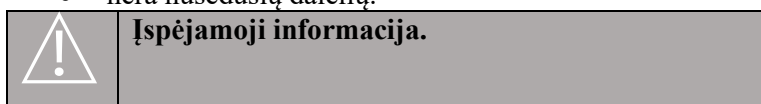


- d. **Bent 60 sekundžių švelniai** pakratykite buteliuką.  
→ To reikia, kad suspensija būtų gerai išmaišyta.



- e. Patikrinkite, ar suspensija yra visiškai išmaišyta ir joje:

- nėra gumulėlių,
- nėra nusėdusių dalelių.



Norint, kad būtų tikrai suvartota reikiama dozė, suspensijoje **neturi** būti **jokių** gumulėlių ar nusėdusių dalelių.

- f. **Jeigu yra gumulėlių ar nuosėdų**, pakartokite žingsnius nuo d. iki f.

→ Kai nebelieka gumulėlių ar nuosėdų, suspensija paruošta vartoti.

**Į buteliuką negalima pilti daugiau vandens.**

Suspensijos tinkamumo laikas yra 14 dienų laikant kambario temperatūroje.



- g. Ant buteliuko etiketės užrašykite ką tik paruoštos suspensijos tinkamumo laiką.

**Paruošimo data + 14 dienų**

Parodyta piktograma yra tik pavyzdys.

## 2. Paskirtosios dozės nustatymas kiekviename naujame mėlyname švirkšte

**Norint išvengti perdozavimo ar nepakankamos dozės, reikia nustatyti tikslią suspensijos dozę.**

Prieš atmatuojant pirmą dozę iš buteliuko, pridamą mėlyną švirkštą reikia nustatyti pagal tai, kokią dozę paskyrė Jūsų vaiko gydytojas. Šią informaciją galima rasti tam skirtoje dėžutės vietoje. Jei ten nėra nurodyta jokios informacijos, dar kartą pasiklauskite savo vaiko gydytojo arba vaistininko.

Nustačius dozę, tą patį mėlyną švirkštą bus galima naudoti kaskart, kai vartosite buteliuke esančią suspensiją, kurią paruošėte 1 žingsnyje.

**Mėlyname švirkšte kartą nustačius dozę, jos nebegalima pakeisti.**

Mėlyname švirkšte yra skalė (ml).  
Mėlyno švirkšto 1 ml skalė prasideda nuo 0,2 ml.  
Gradavimo žymos yra nurodytos kas 0,1 ml.

**Pastaba.**

**Nenuimkite nuplėšiamos etiketės, kol to neprašoma vartojimo instrukcijoje.**

Po mėlyno švirkšto etikete yra **raudonas** mygtukas, skirtas nustatyti tūrį. Iš pradžių šį mygtuką dengia nusilupanti etiketė.

Spaudžiant raudoną mygtuką, nustatomas švirkšto tūris, ir jis gali būti nustatomas tik vieną kartą. **Raudono** mygtuko spausti **negalima**, kol to neprašoma vartojimo instrukcijoje. Kartą nuspaudus **raudoną** mygtuką, tūrio nebegalima nustatyti iš naujo.

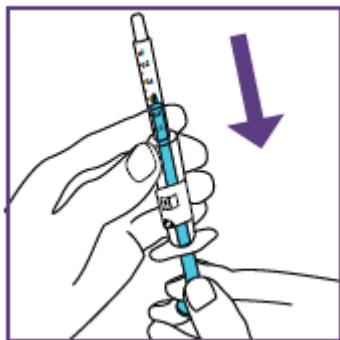


- a. Patikrinkite atitinkamame laukelyje ant vaisto dėžutės nurodytą dozę.

- b. **Jei ši informacija nenurodyta:**

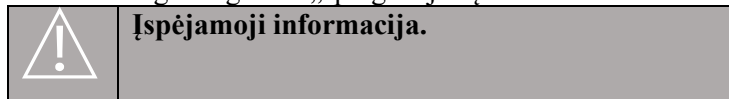
paprašykite, kad vaistininkas arba gydytojas ją pateiktų.

- c. Mėlyną švirkštą laikykite nukreiptą į viršų.



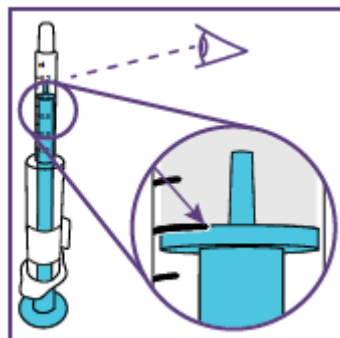
- d. **Lėtai** traukite stūmoklio kotelį, kol viršutinis kraštas pasieks numatyto vartoti tūrio žymą.

→ Judant stūmoklio koteliui, ties kiekvienu nustatomo tūrio intervalu galite girdėti „spragtelėjimą“.



**Įspėjamoji informacija.**

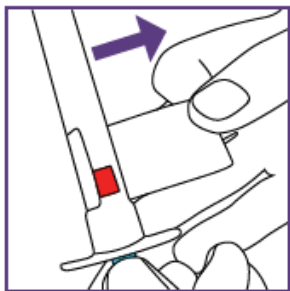
Viršutinis stūmoklio kraštelis  **turi tiksliai atitikti** reikiamą numatyto vartoti tūrio žymą.



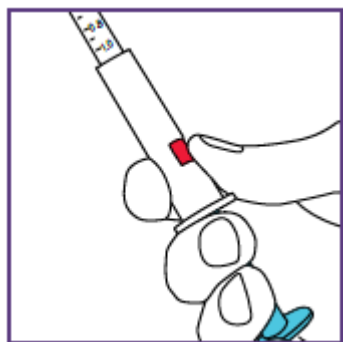
Parodyta piktograma yra tik pavyzdys. Jums gali būti reikalingas kitoks tūris.

**Būkite atsargūs**, stūmoklio **negalima** traukti toliau už numatyto vartoti tūrio žymą.

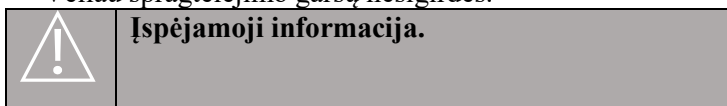
**Būkite atsargūs**, traukiant stūmoklį, **negalima** spausti etiketės.



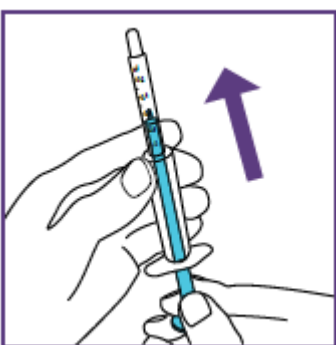
- e. **Visiškai** nuplėškite mėlyno švirkšto etiketę.  
 → Dabar galite matyti **raudoną** tūrio nustatymui skirtą mygtuką.
- f. Dar kartą patikrinkite stūmoklio poziciją. Užtikrinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštelis tiksliai atitiktų reikiamą numatyto vartoti tūrio žymą.
- g. **Jei mėlyno stūmoklio padėtis neatitinka reikalingo tūrio:**  
 atitinkamai ją koreguokite.



- h. Jeigu mėlyno stūmoklio pozicija atitinka reikalingą tūrį, paspauskite **raudoną** mygtuką, kad užfiksuotumėte koreguotą padėtį.  
 → Dabar nustatyta reikalinga dozė.  
 → Spaudžiant raudoną mygtuką, pasigirs dar vienas spragtelėjimas.  
 Vėliau spragtelėjimo garsų nesigirdės.



Jei pastebėjote, kad pasirinkta neteisinga dozė (buvo paspaustas raudonas mygtukas, esant stūmokliui klaidingoje pozicijoje), naudokite tinkamą atsarginį mėlyną švirkštą. Paėmę naują mėlyną švirkštą, pakartokite žingsnius nuo a. iki h.



- i. Stūmoklį įstumkite aukštyr kiek įmanoma į mėlyną švirkštą.  
 Dabar galima naudoti mėlyną švirkštą.

### 3. Geriamosios suspensijos vartojimas

Kiekvieną kartą, kai reikės vartoti vaistą, laikykitės toliau aprašytų žingsnių.

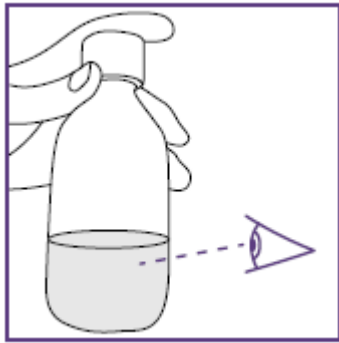
#### 3.1 žingsnis. Geriamosios suspensijos sumaišymas



Jei suspensija buvo laikyta šaldytuve, palaukite, kol ji sušils iki kambario temperatūros.

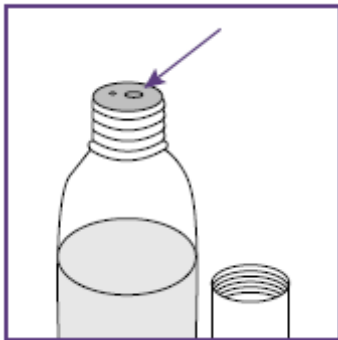


- a. Kiekvieną kartą prieš vartodami **bent 10 sekundžių švelniai** pakratykite buteliuką.  
 → To reikia, kad suspensija būtų gerai išmaišyta.



- b. Patikrinkite, ar suspensija yra visiškai išmaišyta, t. y. ar joje:
- nėra gumulėlių,
  - nėra nusėdusių dalelių.
- c. **Jeigu yra gumulėlių ar nusėdusių dalelių:** pakartokite žingsnius nuo a. iki b.

- d. Kratant gali susidaryti putų.  
 Leiskite buteliukui pastovėti, kol išnyks putos.



- e. Atsukite buteliuko dangtelį, bet laikykite adapterį pritvirtintą ant buteliuko viršaus.

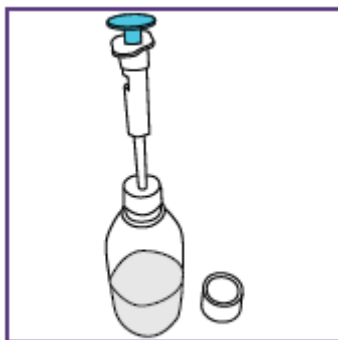
**Pastaba.**

Mėlyną švirkštą reikia prijungti prie didesnės adapterio angos.

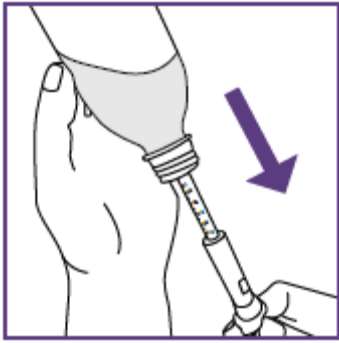
Ant buteliuko adapterio paviršiaus neturi būti skysčio.

- f. **Jeigu ant adapterio yra skysčio:** nuvalykite jį švariu audiniu.

**3.2 žingsnis. Reikiamos dozės įtraukimas**

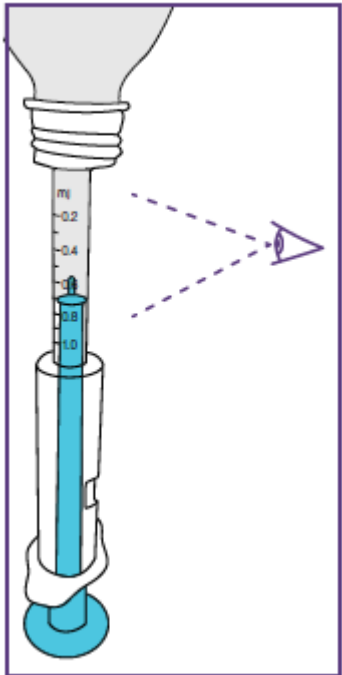


- a. Laikykite buteliuką vertikaliai. Mėlyną švirkšto antgalį **pilnai** įstumkite į plačią adapterio angą.

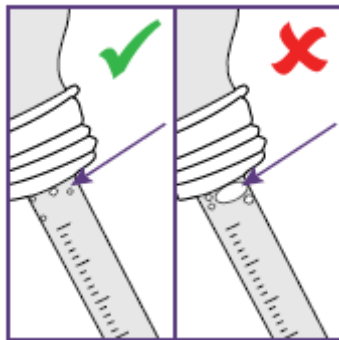


b. Apverskite buteliuką dugnu aukštyn.

c. **Lėtai** traukite mėlyną stūmoklio kotelį, kol jis sustos (t. y. kol bus pasiekta nustatyta dozė).



d. Atidžiai patikrinkite, ar mėlyname švirkšte nėra oro. Mažesni oro burbulai nėra pavojingi.

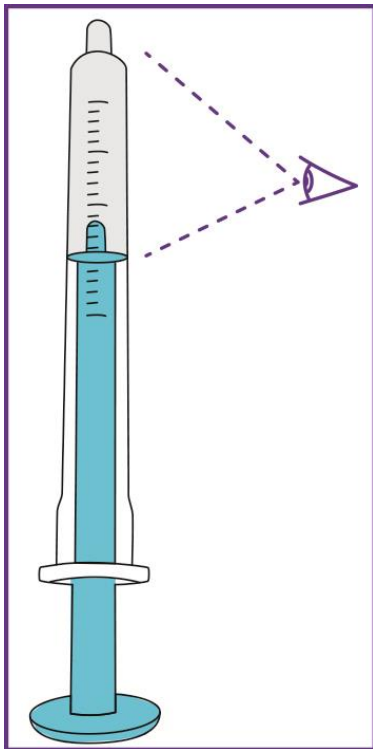


e. Jei yra didesnių oro burbulų:

- perpilkite suspensiją atgal į buteliuką, stūmoklio kotelį kiek įmanoma įstumdami atgal į mėlyną švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki e.

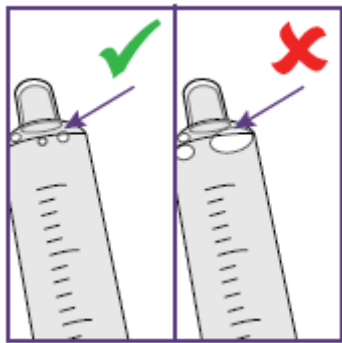
f. Buteliuką vėl pastatykite į vertikalią poziciją.

g. Mėlyną švirkštą **atsargiai** išimkite iš adapterio.



h. Mėlyną švirkštą laikykite vertikaliai ir patikrinkite:

- kad būtų pripildytas mėlyno švirkšto antgalis;
- kad mėlyname švirkšte būtų tinkama vaisto dozė;
- kad jame nebūtų didelių oro burbulų.



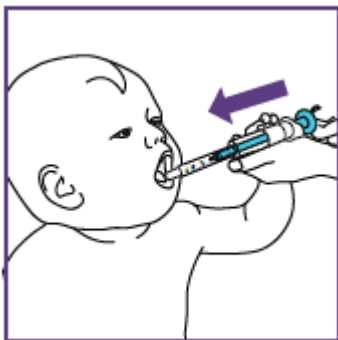
i. Jei yra didesnių oro burbulų arba antgalyje yra oro:

- mėlyno švirkšto antgalį vėl iki galo įstumkite į plačią adapterio angą;
- perpilkite suspensiją atgal į buteliuką, stūmoklio kotelį kiek įmanoma įstumdami atgal į mėlyną švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki h., kol nebesimato didesnių oro burbulų.

j. Uždenkite buteliuką užsukamuoju dangteliu.

Pripildę mėlyną švirkštą, nedelsdami duokite vartoti suspensiją (3.3 žingsnis).

### 3.3 žingsnis. Paskirtos dozės vartojimas



- Mėlyną švirkštą įkiškite į paciento burną.
- Švirkšto antgalį nukreipkite į skruostą, kad pacientas galėtų normaliai nuryti.
- Lėtai** spauskite stūmoklio kotelį žemyn, kol stūmoklis sustos (mėlynas švirkštas bus visiškai tuščias).
- Įsitinkite, kad pacientas nurijo visą dozę.



#### Įspėjamoji informacija.

#### Pacientas turi nuryti visą vaisto dozę.

Jeigu pacientas pakartotinai nenurijo visos dozės arba vemia, pasitarkite su gydytoju, kuris pateiks išsamesnius nurodymus.





- e. Paskatinkite pacientą išgerti vieną įprastą skysčio porciją.
- Pavyzdžiui, 6 mėnesių amžiaus kūdikiui tai gali būti 20 ml.
  - Tai gali būti atlikta žindant.

#### 4. Valymas ir laikymas

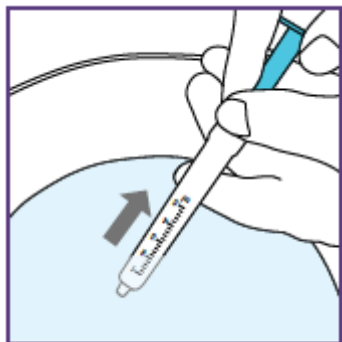
##### **Po kiekvieno panaudojimo mėlyną švirkštą reikia išvalyti.**

Laikykitės toliau nurodytų žingsnių, kad išvalytumėte prietaisą. Iš viso reikia atlikti **tris** valymo ciklus, kad tinkamai jį išvalytumėte.

Prieš pradėdant 4.1 žingsnį, Jums reikės toliau nurodytų reikmenų:

- Paimkite du indus (pavyzdžiui, puodelius arba dubenis)
  - vieną indą, pripildytą geriamojo vandens,
  - kitą tuščią indą.

#### 4.1 žingsnis. Valymas



- a. Mėlyno švirkšto antgalį panardinkite į indą su vandeniu.
- b. Pritraukite vandens, kol sustos stūmoklio kotelis.



- c. Vandenį iš mėlyno švirkšto perpilkite į paruoštą tuščią indą.

- d. **Dar du kartus pakartokite** žingsnius nuo a. iki c.
- e. Išvalę spauskite stūmoklio kotelį atgal, kol jis sustos.
- f. Švariui audiniu nusausinkite išorinį švirkšto paviršių.

	<b>Įspėjamoji informacija.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mėlyno švirkšto negalima plauti indaplovėje.</li><li>▪ Mėlyno švirkšto niekada negalima virinti.</li></ul>	

#### 4.2 žingsnis. Laikymas

Mėlyną švirkštą laikykite švarioje ir sausoje vietoje iki kito naudojimo, t. y. laikykite Xarelto gautoje dėžutėje.

Laikyti atokiai nuo saulės spindulių.

	<b>Įspėjamoji informacija.</b>
--	--------------------------------

Mėlyną švirkštą **galima naudoti iki 14 dienų.**

Laikykite suspensiją ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

	<b>Įspėjamoji informacija.</b>
--	--------------------------------

Suspensijos **negalima užšaldyti.**

Paruošta suspensija išlieka stabili kambario temperatūroje iki 14 dienų (paruošimo data plus 14 dienų).

**Xarelto laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Paruoštą suspensiją laikykite vertikaliai.

## **5. Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Vartojimo instrukcija (VI)

Vartojimo instrukcija

**Xarelto 1 mg/ml**

**250 ml buteliukas, kuriame yra 5,25 g granulių, skirtų paruošti geriamąją suspensiją**  
**Veiklioji vaistinė medžiaga: rivaroksabanas**

**Geriamosios suspensijos (granulių ir vandens mišinio) paruošimas ir vartojimas**

### **Žodynas ir simboliai**

- Granulės: milteliai (esantys buteliuke), kurių sudėtyje yra veikliosios vaistinės medžiagos.
- Vandens švirkštas: 100 ml švirkštas, naudojamas atmatuoti 100 ml vandens ir jį supilti į buteliuką, kuriame yra Xarelto granulių.
- Suspensija: granulių ir vandens mišinys (skirtas išgerti).
- Mėlynas švirkštas: švirkštas su mėlynu stūmokliu, skirtas įtraukti ir išgerti Xarelto.



Dėmesio: skaitykite vartojimo instrukciją, kad sužinotumėte svarbią informaciją, susijusią su įspėjimais ir atsargumo priemonėmis.



Skaityti vartojimo instrukciją (VI)



Saugoti nuo saulės šviesos



Saugoti nuo drėgmės



Pagaminimo data



Tinkamumo laikas



Kontrolinis numeris



Serijos numeris



Vartoti tik per burną

## Prieš pradėdami

- Prieš pirmą kartą vartodami Xarelto ir prieš vartodami kiekvieną dozę, atidžiai perskaitykite visus vartojimo instrukcijos skyrius.
- Žiūrėkite mokomąją vaizdinę medžiagą, kurią galite pasiekti per QR kodą, pavaizduotą ant paciento budrumo kortelės, kuri pateikiama kartu su šiuo vaistu.
- Prieš pradėdami, įsitikinkite, kad suprantate instrukcijas. Jei nesuprantate, skambinkite gydytojui.
- Išsamesnę informaciją apie Xarelto galima rasti pakuotės lapelyje.

## Pakuotės turinys

Kiekvienoje Xarelto dėžutėje yra šie komponentai:



**1 buteliukas, uždengtas vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu, su Xarelto granulėmis.**



**1 supakuotas 100 ml vandens švirkštas (tik vienkartiniam naudojimui)**

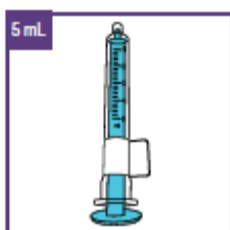
Vandens švirkštas yra naudojamas įtraukti tiksliam vandens kiekiui, kurio reikia paruošti Xarelto suspensijai.



**1 supakuotas buteliuko adapteris**

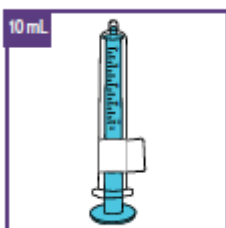
Į buteliuką su Xarelto granulėmis įpylus tikslų vandens kiekį, adapteris įstatomas į šio buteliuko kaklelį.

Per šį buteliuko adapterį prie buteliuko prijungiamas mėlynas švirkštas, taip užtikrinant, kad į mėlyną švirkštą iš buteliuko būtų galima įtraukti reikiamą suspensijos kiekį.



**2 supakuoti 5 ml mėlyni švirkštai (vienas yra atsarginis švirkštas):**

Mėlynas švirkštas skirtas vartoti mažesniai kaip 5 ml tūriui



**2 supakuoti 10 ml mėlyni švirkštai (vienas yra atsarginis švirkštas):**

Mėlynas švirkštas skirtas vartoti tūriui nuo 5 ml iki 10 ml.

Naudokite reikiamam suvartoti suspensijos tūriui tinkamą mėlyną švirkštą. Po mėlyno švirkšto etikete yra **raudonas** mygtukas. Šis mygtukas skirtas nustatyti reikalingam dozavimo tūriui.

Mėlyno švirkšto etiketė turi likti šioje vietoje, kol instrukcijoje bus nurodyta ją nuplėšti.



### 1 vartojimo instrukcija (VI) (šis dokumentas)

VI aprašyta, kaip paruošti suspensiją ir kaip nustatyti bei naudoti mėlyną švirkštą.



### 1 pakuotės lapelis

Jame pateikiama svarbi informacija apie Xarelto.



### 1 paciento budrumo kortelė

Svarbi informacija, būtina skubiais atvejais.

Pacientas visada turi ją turėti ir parodyti kiekvienam gydytojui arba odontologui prieš pradėdamas gydymą.



### Įspėjamoji informacija.

Atskirų komponentų išpakuoti **negalima**, kol to neprašoma instrukcijoje.

Jei kuris nors komponentas atidarytas arba pažeistas, Xarelto vartoti **negalima**.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xarelto vartoti **negalima**.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Suspensijai paruošti naudokite **tik** geriamąjį vandenį be angliarūgštės, kad išvengtumėte burbulų. Tai reiškia, kad Jūs galite naudoti:
  - šviežią vandenį iš čiaupo arba
  - mineralinį vandenį be angliarūgštės (negazuotą)
- Labai svarbu į buteliuką su granulėmis įpilti tikslų vandens kiekį, kad būtų užtikrinta reikiama Xarelto koncentracija.
  - Vandens švirkštu atmatuokite 100 ml vandens, daugiau informacijos rasite žemiau.
  - Labai kruopščiai atmatuokite vandens kiekį, kurį supilsite į buteliuką.
- Suspensiją galima vartoti 14 dienų po paruošimo laikant kambario temperatūroje. Ant buteliuko etiketės, tam skirtame laukelyje, nurodykite suspensijos tinkamumo laiką (paruošimo data plus 14 dienų).
- Suspensijos **negalima** laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. **Negalima** užšaldyti. Jei suspensija buvo laikyta šaldytuve, prieš įtraukdami reikiamą dozę, palaukite, kol suspensija sušils iki kambario temperatūros.
- Pakratykite suspensiją **bent 60 sekundžių**, kad ją iš pradžių paruoštumėte.
- Kiekvieną kartą prieš vartodami pakratykite buteliuke esančią suspensiją **bent 10 sekundžių**.
- Labai svarbu, kad būtų suvartotas paskirtas Xarelto dozės tūris.
  - Įsitikinkite, kad žinote paskirtą dozę ir vartojimo dažnį. Kreipkitės į gydytoją ar vaistininką, jeigu nežinote paskirtos dozės ir vartojimo dažnio
  - Kruopščiai nustatykite mėlyną švirkštą, kad nustatymai atitiktų paskirtą vaisto tūrį.
  - Paskirtai dozei vartoti naudokite mėlyną švirkštą. Vadovaukitės gydytojo nurodymais, kaip dažnai per dieną vartoti paskirtą dozę.
  - Prieš vartodami geriamąją suspensiją, patikrinkite, ar mėlyname švirkšte nėra oro burbulų.

- Jeigu Jūsų vaikas pakartotinai nesuvartojo visos reikalingos dozės ar dalį jos išspjovė, paskambinkite savo vaiko gydytojui, kad nuspręstumėte, ką daryti.
- Tarp dozių vartojimo geriamąją suspensiją laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Neišmeskite šios vartojimo instrukcijos, kad vėliau, vartodami Xarelto, galėtumėte ją perskaityti.

## Xarelto vartojimas

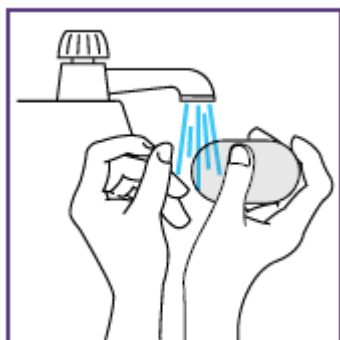
- Xarelto suspensija skirta vartoti tik per burną.
- Xarelto dozės tūris ir vartojimo dažnis priklauso nuo vaiko svorio, taigi, jei Jūsų vaikui Xarelto bus skiriama ilgai, laikui bėgant jie keisis.
  - Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiamą dozės tūrį ir vartojimo dažnį.
  - **Patys nekeiskite dozės.**
  - **Visada** vartokite tokį vaisto tūrį, kurį nurodė Jūsų vaiko gydytojas, ir pasirūpinkite, kad ant dėžutės, tam skirtame laukelyje, būtų užrašytas tikslus dozavimas ir vartojimo dažnis. Jei laukelyje tai nenurodyta, paprašykite, kad Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas pateiktų reikiamą informaciją.
- Laikykitės išsamių vartojimo nurodymų, kurie pateikti tolesniuose skyriuose.
- Pasirūpinkite, kad vaisto vartojimas atitiktų instrukciją:

Vartojimas	Vartojimo laikas	Laikas tarp vartojimų
vieną kartą per parą	maitinant arba valgant	maždaug 24 valandos
du kartus per parą		maždaug 12 valandų
tris kartus per parą		maždaug 8 valandos

## 1. Geriamosios suspensijos paruošimas

### 1.1 žingsnis. Paruošimas (pasiruošimas)

Kiekvieną kartą, atidarius naują pakuotę, iš karto paruošiama suspensija.  
Prieš ruošdami suspensiją:



- a. Kruopščiai nusiaplaukite rankas muilu ir po to nusausinkite jas.



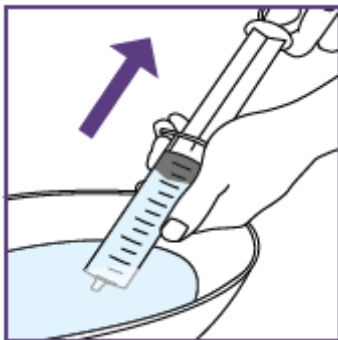
b. patikrinkite dėžutės etiketėje nurodytą tinkamumo laiką. Jei vaisto tinkamumo laikas pasibaigęs, šio vaisto vartoti **negalima**.

c. susirinkite šiuos papildomus reikmenis:

- indą, kuriame yra bent 150 ml vandens:
  - šviežio vandens iš čiaupo arba mineralinio vandens be anglirūgštės (negazuoto);
  - vanduo turi būti kambario temperatūros;
- audinį, kuris sugertų vandens perteklių.

## 1.2 žingsnis. Švirkšto pripildymas reikiamu vandens tūriu

Kiekvieną kartą, atidarę naują pakuotę, naudokite tik naujus, šioje pakuotėje esančius reikmenis.



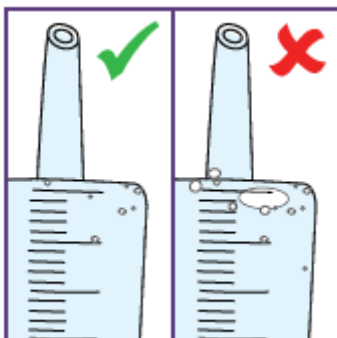
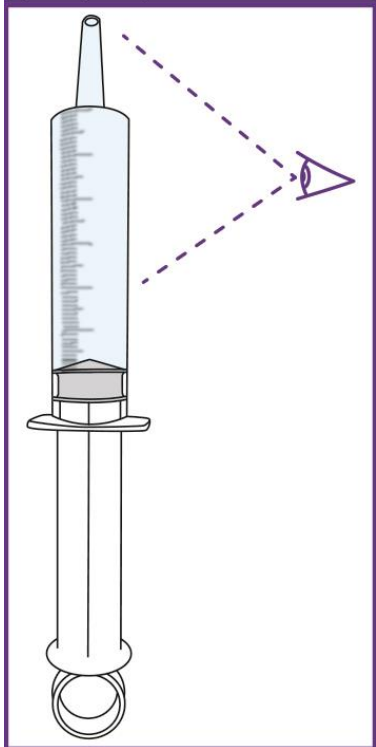
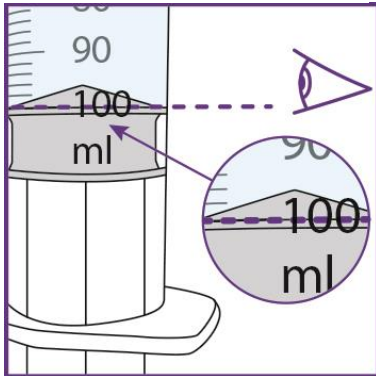
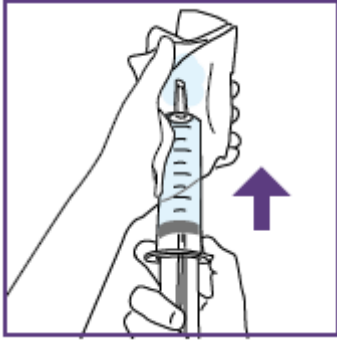
- a. Išpakuokite vandens švirkštą.
- b. vandens švirkšto angą panardinkite į indą su vandeniu.
- c. Įtraukite didesnę kaip 100 ml vandens tūrį. Norėdami tai padaryti, patraukite į save stūmoklio kotelį ir įsitikinkite, kad vandens švirkšto anga visą laiką išlieka žemiau vandens paviršiaus. Taip bus išvengta burbulų švirkšte.
- d. Išimkite švirkštą iš vandens.

- e. Pakreipkite vandens švirkštą taip, kad jo anga būtų nukreipta į viršų.  
→ Laikant į viršų nukreiptą švirkštą, viršuje susirinks oro burbulai.  
Pastuksenkite jį pirštais, kad oro burbulai dar labiau pakiltų į viršų.



f. Stumkite stūmoklio kotelį, kol viršutinis stūmoklio žiedas pasieks 100 ml žymą.

→ Stumiant stūmoklį, per vandens švirkšto antgalį gali išbėgti vandens. Šį nereikalingą vandenį galima sugerti audiniu.



#### Įspėjamoji informacija.

Viršutinis juodo stūmoklio žiedas  **turi tiksliai atitikti 100 ml žymą**, kad susidarytų tinkamos koncentracijos suspensija.

g. Toliau laikykite vandens švirkštą anga nukreipta į viršų ir kruopščiai apžiūrėkite švirkšte esantį vandenį:

- ar tinkamas jo tūris,
- ar nėra oro burbulų.

Maži oro burbulai nėra pavojingi, bet dideli burbulai yra pavojingi. Žemiau skaitykite paaiškinimą, ką toliau daryti.

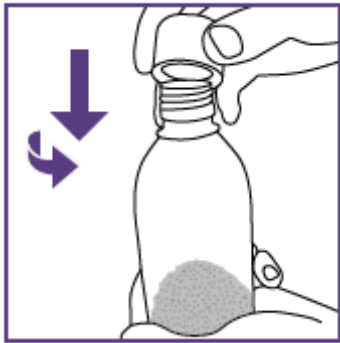
h. **Jei švirkštas nėra tinkamai pripildytas arba jame yra per daug oro:**

- ištuštinkite vandens švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki h.

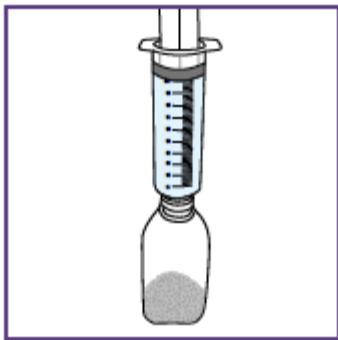
### 1.3 žingsnis. Vandens įpylimas į buteliuką su granulėmis

a. Jei paaiškėja, kad buteliuke esančios granulės yra sulipusios:

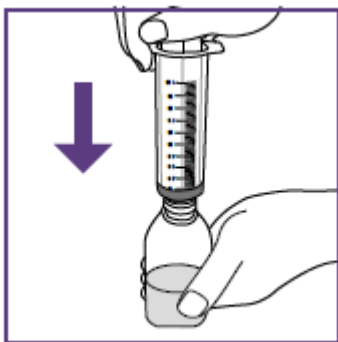
- švelniai pastuksenkite buteliuką, laikydami jį rankoje;
- **būkite atsargūs**, nes buteliukas pagamintas iš stiklo.



b. Atsukite vaikų sunkiai atidaromą buteliuko dangtelį (spauskite žemyn ir sukite prieš laikrodžio rodyklę).



c. Pripildytą vandens švirkštą įstatykite į buteliuko angą ties viršutiniu jos krašteliu.



d. Tvirtai laikykite buteliuką.

e. Lėtai spauskite stūmoklio kotelį.

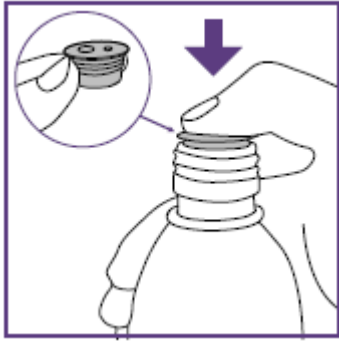
**Į buteliuką reikia perpilti visą vandens tūrį.**

f. Vandens švirkštą išmeskite su būtinėmis atliekomis.

### 1.4 žingsnis. Adapterio pritaikymas ir geriamosios suspensijos sumaišymas

Adapteris yra naudojamas užpildyti mėlyną švirkštą suspensija.

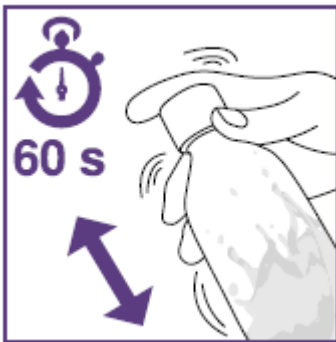
a. Išpakuokite buteliuko adapterį.



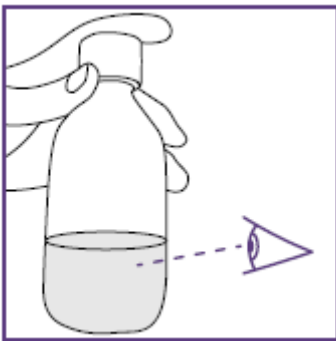
b. Adapterį iki galo įstumkite į buteliuko kaklelį.



c. Buteliuką stipriai užsukite užsukamuoju dangteliu.

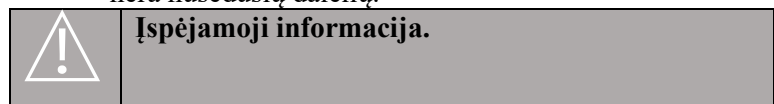


d. **Bent 60 sekundžių švelniai** pakratykite buteliuką.  
→ To reikia, kad suspensija būtų gerai išmaišyta.



e. Patikrinkite, ar suspensija yra visiškai išmaišyta ir joje:

- nėra gumulėlių,
- nėra nusėdusių dalelių.



Norint, kad būtų tikrai suvartota reikiama dozė, suspensijoje **neturi** būti **jokių** gumulėlių ar nusėdusių dalelių.

f. **Jei yra gumulėlių ar nuosėdų**, pakartokite žingsnius nuo d. iki f.

→ Kai nebelieka gumulėlių ar nuosėdų, suspensija paruošta vartoti.

**Į buteliuką negalima pilti daugiau vandens.**

Suspensijos tinkamumo laikas yra 14 dienų laikant kambario temperatūroje.



g. Ant buteliuko etiketės užrašykite ką tik paruoštos suspensijos tinkamumo laiką.

**Paruošimo data + 14 dienų**

Parodyta piktograma yra tik pavyzdys.

## 2. Paskirtosios dozės nustatymas kiekviename naujame mėlyname švirkšte

**Norint išvengti perdozavimo ar nepakankamos dozės, reikia nustatyti tikslią suspensijos dozę.**

Prieš atmatuojant pirmą dozę iš buteliuko, pridėdamą mėlyną švirkštą reikia nustatyti pagal tai, kokią dozę paskyrė Jūsų vaiko gydytojas. Šią informaciją galima rasti tam skirtoje dėžutės vietoje. Jei ten nėra nurodyta jokios informacijos, dar kartą pasiklauskite savo vaiko gydytojo arba vaistininko.

Nustačius dozę, tą patį mėlyną švirkštą bus galima naudoti kaskart, kai vartosite buteliuke esančią suspensiją, kurią paruošėte 1 žingsnyje.

**Mėlyname švirkšte kartą nustačius dozę, jos nebegalima pakeisti.**

### 2.1 žingsnis. Tinkamo mėlyno švirkšto pasirinkimas

Šioje pakuotėje pateikiami skirtingos talpos dozavimo prietaisai:

**5 ml mėlyni švirkštai**, skirti suspensijos dozėms nuo **1 ml iki 5 ml**

**10 ml mėlyni švirkštai**, skirti suspensijos dozėms nuo **5 ml iki 10 ml**

a. Pagal Jūsų vaiko gydytojo paskirtą dozę pasirinkite tinkamą mėlyną švirkštą.

Kitų mėlynų švirkštų neprireiks.

b. Išpakuokite mėlyną švirkštą.

**Pastaba.**

**Nenuimkite nuplėšiamos etiketės, kol to neprašoma vartojimo instrukcijoje.**

Po mėlyno švirkšto etikete yra **raudonas** mygtukas, skirtas nustatyti tūrį. Iš pradžių šį mygtuką dengia nusilupanti etiketė.

Spaudžiant raudoną mygtuką, nustatomas švirkšto tūris, ir jis gali būti nustatomas tik vieną kartą. **Raudono** mygtuko spausti **negalima**, kol to neprašoma vartojimo instrukcijoje.

Kartą nuspaudus **raudoną** mygtuką, tūrio nebegalima nustatyti iš naujo.

### 2.2 žingsnis. Reikiamos dozės nustatymas naujame mėlyname švirkšte

Mėlyname švirkšte yra skalė (ml).

5 ml mėlyno švirkšto skalė prasideda nuo 1 ml. Švirkštas yra sugraduotas kas 0,2 ml.

10 ml mėlyno švirkšto skalė prasideda nuo 2 ml. Švirkštas yra sugraduotas kas 0,5 ml.



- a. Patikrinkite atitinkamame laukelyje ant vaisto dėžutės nurodytą dozę.

**Pastaba.**

Jei paskirta didesnė kaip 10 ml dozė, naudokite 10 ml mėlyną švirkštą taip:

15 ml dozei:  $2 \times 7,5$  ml nustacių mėlynu švirkštu;

20 ml dozei:  $2 \times 10$  ml nustacių mėlynu švirkštu.

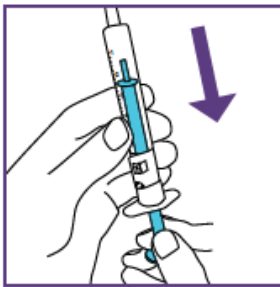
- b. **Je**i ši informacija nenurodyta:

paprašykite, kad vaistininkas arba gydytojas ją pateiktų.

- c. Mėlyną švirkštą laikykite nukreiptą į viršų.

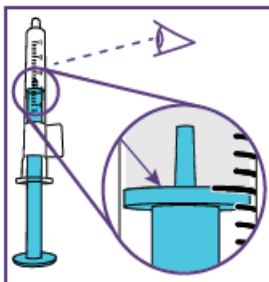
- d. **Lėtai** traukite stūmoklio kotelį, kol viršutinis kraštas pasiekia numatyto vartoti tūrio žymą.

→ Judant stūmoklio koteliui, ties kiekvienu nustatomo tūrio intervalu galite girdėti „spragtelėjimą“.



	<p><b>Įspėjamoji informacija.</b></p>
--	---------------------------------------

Viršutinis stūmoklio kraštelis **turi tiksliai atitikti** reikiamą numatyto vartoti tūrio atžymą.



Parodyta piktograma yra tik pavyzdys. Jums gali būti reikalingas kitoks tūris.

**Būkite atsargūs**, stūmoklio **negalima** traukti toliau už numatyto vartoti tūrio žymą.

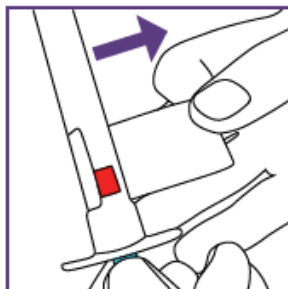
**Būkite atsargūs**, traukiant stūmoklį, **negalima** spausti etiketės.

- e. **Visiškai** nuplėškite mėlyno švirkšto etiketę.

→ Dabar galite matyti **raudoną** tūrio nustatymui skirtą mygtuką.

- f. Dar kartą patikrinkite stūmoklio poziciją. Užtikrinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštelis tiksliai atitiktų reikiamą numatyto vartoti tūrio žymą.

- g. **Je**i mėlyno stūmoklio padėtis neatitinka reikalingo tūrio: atitinkamai ją koreguokite.





h. Jeigu mėlyno stūmoklio pozicija atitinka reikalingą tūrį, paspauskite **raudoną** mygtuką, kad užfiksuotumėte koreguotą padėtį.

→ Dabar nustatyta reikalinga dozė.

→ Spaudžiant raudoną mygtuką, pasigirs dar vienas spragtelėjimas.

Vėliau spragtelėjimo garsų nesigirdės.

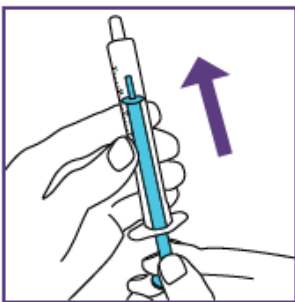


#### Įspėjamoji informacija.

Jei pastebėjote, kad pasirinkta neteisinga dozė (buvo paspaustas raudonas mygtukas, esant stūmokliui klaidingoje pozicijoje), naudokite tinkamą atsarginį mėlyną švirkštą.

Paėmę naują mėlyną švirkštą, pakartokite žingsnius nuo a. iki h.

i. Stūmoklį įstumkite aukštyn kiek įmanoma į mėlyną švirkštą. Dabar galima naudoti mėlyną švirkštą.



### 3. Geriamosios suspensijos vartojimas

Kiekvieną kartą, kai reikės vartoti vaistą, laikykitės toliau aprašytų žingsnių.

#### 3.1 žingsnis. Geriamosios suspensijos sumaišymas



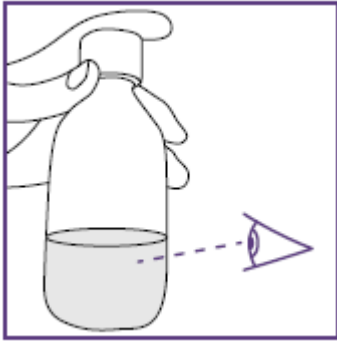
#### Įspėjamoji informacija.

Jei suspensija buvo laikyta šaldytuve, palaukite, kol ji sušils iki kambario temperatūros.



a. Kiekvieną kartą prieš vartodami **bent 10 sekundžių švelniai** pakratykite buteliuką.

→ To reikia, kad suspensija būtų gerai išmaišyta.



b. Patikrinkite, ar suspensija yra visiškai išmaišyta, t. y. ar joje:

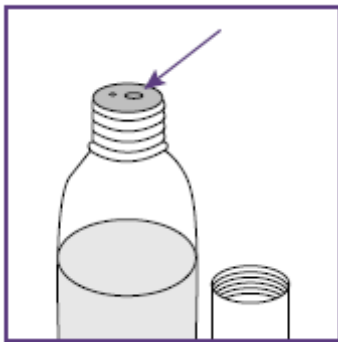
- nėra gumulėlių,
- nėra nusėdusių dalelių.

c. **Jei yra gumulėlių ar nusėdusių dalelių:**

pakartokite žingsnius nuo a. iki b.

d. Kratant gali susidaryti putų.

Leiskite buteliukui pastovėti, kol išnyks putos.



e. Atsukite buteliuko dangtelį, bet laikykite adapterį pritvirtintą ant buteliuko viršaus.

**Pastaba.**

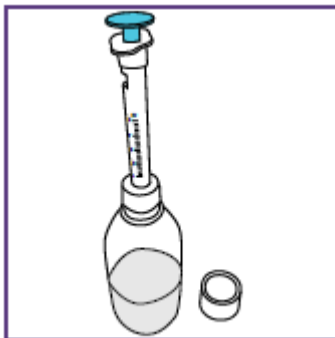
Mėlyną švirkštą reikia prijungti prie didesniosios adapterio angos.

Ant buteliuko adapterio paviršiaus neturi būti skysčio.

f. **Jei ant adapterio yra skysčio:**

nuvalykite jį švariu audiniu.

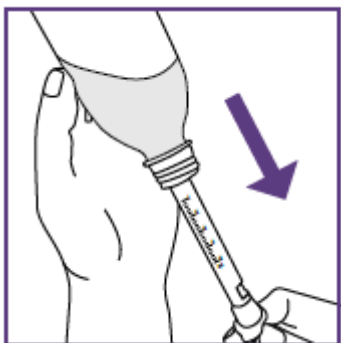
### 3.2 žingsnis. Reikiamos dozės įtraukimas



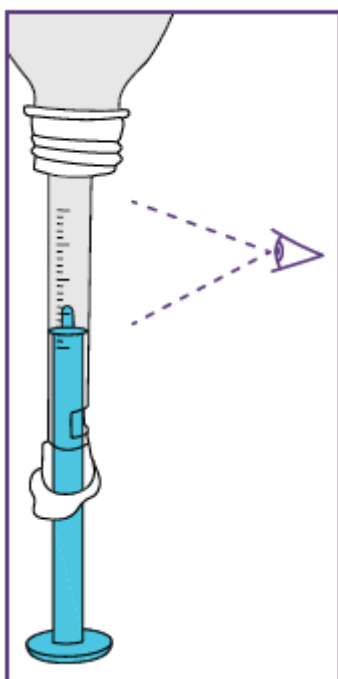
a. Laikykite buteliuką vertikaliai. Mėlyno švirkšto antgalį **pilnai** įstumkite į plačią adapterio angą.

b. Apverskite buteliuką dugnu aukštyn.

c. **Lėtai** traukite mėlyną stūmoklio kotelį, kol jis sustos (t. y. kol bus pasiekta nustatyta dozė).



d. Atidžiai patikrinkite, ar mėlyname švirkšte nėra oro. Mažesni oro burbulai nėra pavojingi.

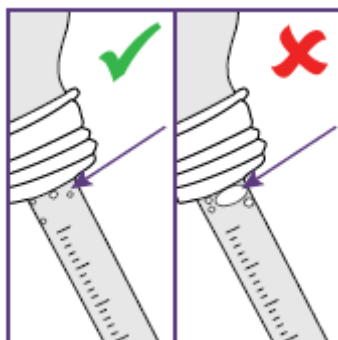


e. **Jei yra didesnių oro burbulų:**

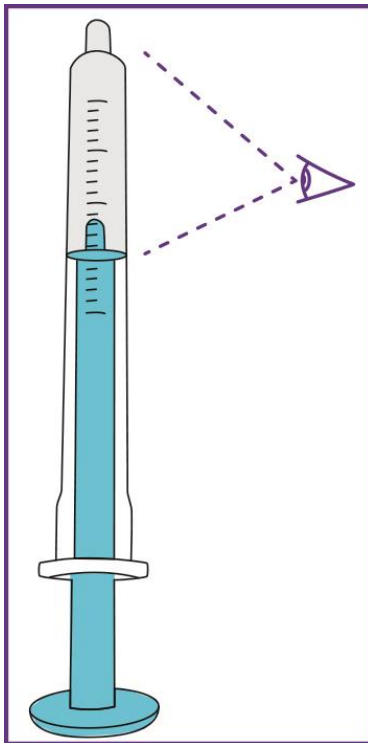
- perpilkite suspensiją atgal į buteliuką, stūmoklio kotelį kiek įmanoma įstumdami atgal į mėlyną švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki e.

f. Buteliuką vėl pastatykite į vertikalią poziciją.

g. Mėlyną švirkštą **atsargiai** išimkite iš adapterio.

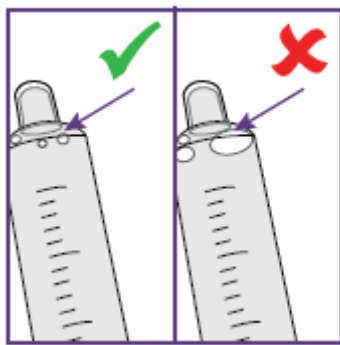






h. Mėlyną švirkštą laikykite vertikaliai ir patikrinkite:

- kad būtų pripildytas švirkšto antgalis;
- kad mėlyname švirkšte būtų tinkama vaisto dozė;
- kad jame nebūtų didelių oro burbulų.



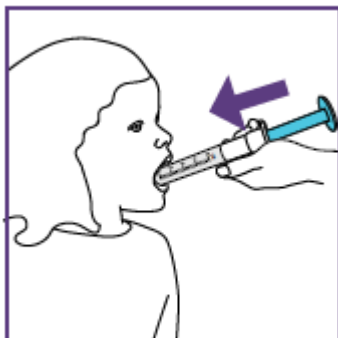
i. Jei yra didesnių oro burbulų arba antgalyje yra oro:

- mėlyno švirkšto antgalį vėl iki galo įstumkite į plačią adapterio angą;
- perpilkite suspensiją atgal į buteliuką, stūmoklio kotelį kiek įmanoma įstumdami atgal į mėlyną švirkštą;
- pakartokite žingsnius nuo b. iki h., kol nebesimato didesnių oro burbulų.

j. Uždenkite buteliuką užsukamuoju dangteliu.

Pripildę mėlyną švirkštą, nedelsdami duokite vartoti suspensiją (3.3 žingsnis).

### 3.3 žingsnis. Paskirtos dozės vartojimas



- Mėlyną švirkštą įkiškite į paciento burną.
- Švirkšto antgalį nukreipkite į skruostą, kad pacientas galėtų normaliai nuryti.
- Lėtai** spauskite stūmoklio kotelį žemyn, kol stūmoklis sustos (mėlynas švirkštas bus visiškai tuščias).
- Įsitikinkite, kad pacientas nurijo visą dozę.



#### Įspėjamoji informacija.

#### **Pacientas turi nuryti visą vaisto dozę.**

Jeigu pacientas pakartotinai nenurijo visos dozės arba vemia, pasitarkite su gydytoju, kuris pateiks išsamesnius nurodymus.



- e. Paskatinkite pacientą išgerti vieną įprastą skysčio porciją.
- Pavyzdžiui, 6 mėnesių amžiaus kūdikiui tai gali būti 20 ml.
  - Tai gali būti atlikta žindant.
  - Paaugliui šis tūris gali siekti iki 240 ml.

#### 4. Valymas ir laikymas

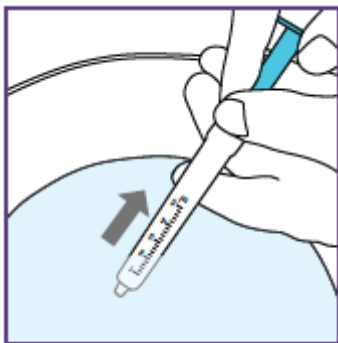
**Po kiekvieno panaudojimo mėlyną švirkštą reikia išvalyti.**

Laikykitės toliau nurodytų žingsnių, kad išvalytumėte prietaisą. Iš viso reikia atlikti **tris** valymo ciklus, kad tinkamai jį išvalytumėte.

Prieš pradėdant 4.1 žingsnį, Jums reikės toliau nurodytų reikmenų:

- Paimkite du indus (pavyzdžiui, puodelius arba dubenis)
  - vieną indą, pripildytą geriamojo vandens,
  - kitą tuščią indą.

#### 4.1 žingsnis. Valymas



- a. Mėlyno švirkšto antgalį panardinkite į indą su vandeniu.  
b. Pritraukite vandens, kol sustos stūmoklio kotelis.



- c. Vandeni iš mėlyno švirkšto perpilkite į paruoštą tuščią indą.

- d. **Dar du kartus pakartokite** žingsnius nuo a. iki c.  
e. Išvalę spauskite stūmoklio kotelį atgal, kol jis sustos.  
f. Švariui audiniu nusauskite išorinį mėlyno švirkšto paviršių.



**Įspėjamoji informacija.**

- Mėlyno švirškšto negalima plauti indaplovėje.
- Mėlyno švirškšto niekada negalima virinti.

#### 4.2 žingsnis. Laikymas

Mėlyną švirškštą laikykite švarioje ir sausoje vietoje iki kito naudojimo, t. y. laikykite Xarelto gautoje dėžutėje.

Laikyti atokiai nuo saulės spindulių.



#### Įspėjamoji informacija.

Mėlyną švirškštą **galima naudoti iki 14 dienų.**

Laikykite suspensiją ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.



#### Įspėjamoji informacija.

Suspensijos **negalima užšaldyti.**

Paruošta suspensija išlieka stabili kambario temperatūroje iki 14 dienų (paruošimo data plus 14 dienų).

**Xarelto laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Paruoštą suspensiją laikykite vertikaliai.

#### 5. Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### **IV PRIEDAS**

**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) rivaroksabano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie „su antikoaguliantais susijusių nefropatiją“ iš literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp rivaroksabano ir su antikoaguliantais susijusios nefropatijos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rivaroksabano, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl rivaroksabano, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra rivaroksabano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.