Šis dokuments ir apstiprināts Rivaroxaban Viatris zāļu apraksts, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu aprakstu (EMEA/H/C/005600/IB/0011/G).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/rivaroxaban-viatris>

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 19,24 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU formA**

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši dzeltenas vai dzeltenas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 5,4 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„1”** otrā pusē.

**4. KlĪNISKĀ iNFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Rivaroxaban Viatris kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASS) monoterapiju vai ASS un klopidogrelu vai tiklopidīnu ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem aterotrombotisku notikumu profilaksei pēc akūta koronārā sindroma (AKS) ar diagnosticētu paaugstinātu sirds biomarķieru koncentrāciju (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Rivaroxaban Viatris kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS) ir paredzēts lietošanai aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar koronāro artēriju slimību (KAS) vai simptomātisku perifēro artēriju slimību (PAS), kuriem ir augsts išēmisku notikumu risks.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Ieteicamā deva ir 2,5 mg divas reizes dienā.

* *AKS*

Pacientiem, kuri lieto Rivaroxaban Viatris 2,5 mg divas reizes dienā, jālieto arī 75–100 mg ASS dienā vai 75–100 mg ASS dienā papildus 75 mg klopidogrela dienas devai vai standarta tiklopidīna dienas devai.

Terapija ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli, nosakot išēmisku notikumu risku pret asiņošanas risku. Tā kā pieredze par lietošanu ilgāk nekā 24 mēnešus ir ierobežota, terapijas turpināšanu ilgāk nekā 12 mēnešus nosaka pacientam individuāli.

Ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma stabilizācijas (tai skaitā revaskularizācijas procedūras); ātrākais 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

* *KAS/PAS*

Pacientiem, kuri lieto Rivaroxaban Viatris 2,5 mg divas reizes dienā, jālieto arī 75–100 mg ASS dienā.

Pacientiem pēc veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ ārstēšanu nedrīkst uzsākt, kamēr nav nodrošināta hemostāze (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums jānosaka katram pacientam individuāli, pamatojoties uz regulāru novērtējumu, un jāapsver trombotisku notikumu risks salīdzinājumā ar asiņošanas risku.

* *AKS, KAS/PAS*

*Vienlaicīga lietošana ar antiagregantu terapiju*

Pacientiem ar akūtu trombotisku notikumu vai pēc asinsvadu procedūras, ja nepieciešams saņemt duālu antiagregantu terapiju, iespējas turpināt lietot Rivaroxaban Viatris 2,5 mg divas reizes dienā jāizvērtē atkarībā no notikuma vai procedūras veida un antiagregantu režīma.

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte, lietojot 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar duālu antiagregantu terapiju, pētīta pacientiem:

* ar nesenu AKS kombinācijā ar ASS un klopidogrelu/tiklopidīnu (skatīt 4.1. apakšpunktu), un
* pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ kombinācijā ar ASS un, ja piemērojams, īslaicīgu klopidogrela lietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

*Izlaista deva*

Ja tiek izlaista deva, pacientam jāturpina lietot parastā deva nākamajā ieplānotajā laikā. Devu nedrīkst dubultot, lai aizstātu izlaisto devu.

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Viatris, pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas starptautiskā standartizētā koeficienta (*INR* – *International Normalised Ratio*) vērtības varētu būt kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Rivaroxaban Viatris terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Viatris var veicināt INR paaugstināšanos.

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

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Viatris terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulmasas heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Viatris deva.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Asiņošanas risks palielinās, palielinoties vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tablešu drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletes nav ieteicamas lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Viatris tabletes tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.

Sasmalcinātās Rivaroxaban Viatris tabletes var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

AKS ārstēšana vienlaicīgi ar antiagregantiem pacientiem ar insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (PIL) anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

KAS/PAS ārstēšana vienlaicīgi ar ASS pacientiem, kuriem iepriekš ir bijis hemorāģisks vai lakunārs insults, vai jebkāda veida insults, kas bijis iepriekšējā mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte AKS pacientiem ir pētīta, vienlaicīgi to lietojot ar antitrombotiskiem līdzekļiem ASS monoterapijā vai ASS un klopidogrelu/tiklopidīnu. Pacientiem ar KAS/PAS, kuriem ir augsts išēmisko notikumu risks, Rivaroxaban Viatris 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā efektivitāte un drošums tika pētīts kombinācijā ar ASS.

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte, lietojot to vienlaikus ar antiagreganta ASS monoterapiju vai ASS plus īslaicīgi klopidogrelu, ir pētīta pacientiem pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ. Ja šāda terapija nepieciešams, duālai antiagregantu terapijai ar klopidogrelu jābūt īslaicīgai; jāizvairās no ilgstošas duālas antiagregantu terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana vienlaicīgi ar citiem antitrombotiskiem līdzekļiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta, un tā netiek rekomendēta.

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Viatris, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Viatris lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitāla, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, kas lietota papildus viena vai divu antiagregantu terapijai. Tādejādi tiek atzīts, ka papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi varētu palīdzēt atklāt slēptu asiņošanu un novērtēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Tādēļ, nozīmējot Rivaroxaban Viatris kombinācijā ar divu antiagregantu terapiju pacientiem ar zināmu asiņošanas risku, jāizvērtē ieguvums no aterotrombotisko notikumu profilakses un asiņošanas risks. Turklāt šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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

Rivaroxaban Viatris piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Viatris lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) vai trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Rivaroxaban Viatris un antiagregantiem, papildu terapiju ar NSPL drīkst nozīmēt tikai tad, ja ārstēšanas ieguvums pārsniedz asiņošanas risku.

Citi asiņošanas riska faktori

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

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

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar AKS un KAS/PAS:

* kuri ir ≥ 75 gadus veci un vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS un klopidogrelu vai tiklopidīnu. Terapijas ieguvumu un riska attiecība ir regulāri jāizvērtē katram pacientam individuāli,
* kuriem ir mazāka ķermeņa masa (< 60 kg) un kuri vienlaicīgi lieto ASS monoterapiju vai ASS un klopidogrelu vai tiklopidīnu,
* KAS pacienti ar smagu simptomātisku sirds mazspēju. Pētījuma dati liecina, ka šādiem pacientiem ieguvums no rivaroksabana terapijas var būt mazāks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Pacienti ar insultu un/vai PIL anamnēzē

*Pacienti ar AKS*

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg ir kontrindicēts AKS ārstēšanai pacientiem ar insultu vai PIL anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētīti daži AKS pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē, bet ierobežotie dati par efektivitāti liecina, ka šiem pacientiem nenovēro ieguvumu no terapijas.

*Pacienti ar KAS/PAS*

Pacienti ar KAS/PAS un hemorāģisku vai lakunāru insultu anamnēzē vai ar išēmisku, nelakunāru insultu, kas bijis iepriekšējā mēnesī, nav pētīti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ, kā arī pacienti ar insultu vai PIL anamnēzē nav pētīti. Šos pacientus, kuri saņem duālu antiagregantu terapiju, nevajadzētu ārstēt ar Rivaroxaban Viatris 2,5 mg.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Šādos gadījumos nav klīniskās pieredzes par Rivaroxaban Viatris 2,5 mg un antiagregantu lietošanu. Antiagregantu lietošana ir jāpārtrauc, kā norādīts ražotāja sniegtajā informācijā.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, nav zināms.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Viatris 2,5 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 12 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Ja pacientam plānota operācija un nav vēlama trombocītu agregācijas inhibīcija, trombocītu agregācijas inhibitoru lietošana jāpārtrauc, ņemot vērā ražotāja norādījumus. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

Palielinoties vecumam, var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Viatris satur laktozi. šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu.)

Tā kā ir ierobežota klīnisko datu pieejamība, vajadzētu izvairīties no rivaroksabana vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

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

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana Cthrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P‑gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P‑gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, Hep test) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rivaroxaban Viatris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumā lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| --- | --- | --- | --- |
| Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| Dziļo vēnu trombozes (DVT), pulmonālas embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1.–21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg | 21 mēnesis |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 329 | Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Kardiovaskulāras nāves un MI profilakse pacientiem pēc AKS | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar ASS vai ASS un klopidogrels vai tiklopidīns | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar ASS vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
|  | 3 256\*\* | 5 mg kopā ar ASS | 42 mēneši |

\* Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

\*\* Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabana lietošanu, bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk). Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

**2. tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

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

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

\*\* Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo notikumu apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

\*\*\* Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

# Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10)

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)

ļoti reti (< 1/10 000)

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

**3. tabula:** **visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušajiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumā pediatriskiem pacientiem**

| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji) | Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits)A, trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiskā tūska |  | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | |
| Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipotensija, hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | |
| Deguna asiņošana, asins atklepošana |  |  | Eozinofilā pneimonija |  |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Smaganu asiņošana,  kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumsA, caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīnalīmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīsA, paaugstināta GGT koncentrācijaA | Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vienlaicīgu AlAT līmeņa paaugstināšanos vai bez tā), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | |
| Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Sāpes ekstremitātēA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment)* sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģijaB), nieru darbības traucējumi (tai skaitā paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem  saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija) | Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | |
|  | Paaugstināts LDH līmenisA, paaugstināts lipāzes līmenisA, paaugstināts amilāzes līmenisA |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūcesA |  | Vaskulāra pseidoanerismaC |  |  |

A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences)

\* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Viatris lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t. i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindromu (*compartment syndrome)* un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot par terapeitiskajām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r‑FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivēto II faktoru) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-*prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*AKS*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti kardiovaskulāras (KV) nāves, miokarda infarkta (MI) vai insulta profilaksē pacientiem ar nesenu KVN (miokarda infarktu ar ST pacēlumu [STPMI], miokarda infarktu bez ST pacēluma [BSTPMI] vai nestabilo stenokardiju [NS]. Pivotālā, dubultaklā ATLAS ACS TIMI 51 pētījumā, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, 15 526 pacienti tika iekļauti vienā no trīs ārstēšanas grupām: rivaroksabans 2,5 mg iekšķīgi divas reizes dienā, 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā vai placebo divas reizes dienā. Mediānais ārstēšanas laiks bija 13 mēneši, un kopējais ārstēšanas laiks ilga līdz gandrīz 3 gadiem. 93,2% pacientu kā papildu terapiju saņēma ASS un tienopiridīnu, un 6,8% pacientu saņēma tikai ASS. No pacientiem, kuri saņēma divu antiagregantu terapiju, 98,8% saņēma klopidogrelu, 0,9% saņēma tiklopidīnu un 0,3% saņēma prasugrelu. Pirmo rivaroksabana devu pacienti saņēma ne ātrāk kā 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā un līdz 7 dienām (vidēji pēc 4,7 dienām) pēc iestāšanās stacionārā, bet pēc iespējas ātrāk pēc AKS notikuma, tai skaitā revaskularizācijas procedūras, stabilizācijas un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla antikoagulantu ievadīšana.

KV notikumu turpmāko sastopamību efektīvi samazināja gan 2,5 mg rivaroksabana lietošana divas reizes dienā, gan 5 mg rivaroksabana lietošana divas reizes dienā, ko lietoja papildus standarta antiagregantu terapijai. 2,5 mg divas reizes dienā deva samazināja mirstību, un ir iegūti pierādījumi, ka zemāka deva samazina asiņošanas risku, tādēļ kardiovaskulāras nāves un MI profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc AKS ar palielinātu sirds biomarķieru koncentrāciju ieteicams lietot 2,5 mg rivaroksabana kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASS) monoterapiju vai ASS plus klopidogrelu vai tiklopidīnu.

Salīdzinājumā ar placebo rivaroksabans būtiski samazināja primārā saliktā mērķa kritērija – KV nāves, MI vai insulta, sastopamību. Ieguvums tika panākts ar KV nāves un MI biežuma samazināšanos un parādījās jau ar nemainīgu ārstēšanas efektu visā terapijas laikā (skatīt 4. tabulu un 1. attēlu). Būtiski samazinājās arī pirmā sekundārā mērķa kritērija (jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults) sastopamība. Papildu retrospektīvā analīzē konstatēja nomināli ticamu stenta trombozes sastopamības samazināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 4. tabulu). Galvenā drošuma iznākuma (ne-koronārās artērijas šuntēšanas (KAŠ) TIMI masīvas asiņošanas notikumu) sastopamības biežums bija lielāks pacientiem rivaroksabana grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā (skatīt 6. tabulu). Tomēr rivaroksabana un placebo grupā līdzvērtīgi bieži konstatēja letālus asiņošanas gadījumus, hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropu līdzekļu ievadīšana un ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai.

5. tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri saņēma perkutāno koronāro intervenci (PCI- *percutaneous coronary intervention*). Drošuma rezultāti šajā apakšgrupā pacientiem, kuri saņēma PCI, tika salīdzināti ar vispārējiem drošuma rezultātiem.

80% pacientu, kuri piedalījās pētījumā, bija paaugstināts biomarķieru (troponīns vai CK-MB) līmenis un iepriekš nebija insulta vai pārejošas išēmiskas lēkmes. Šīs pacientu populācijas rezultāti arī bija atbilstoši vispārējiem efektivitātes un drošuma rezultātiem.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 4. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS2 TIMI 51 | | | |
| Pētījuma populācija | Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāru sindromu a) | |
| **Ārstēšanas deva** | Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N = 5 114  n (%)  Riska attiecība (95% TI) p vērtībab) | Placebo  N = 5 113  n (%) |
| Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults | 313 (6,1%)  0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020\* | 376 (7,4%) |
| Jebkādas etioloģijas nāve, MI vai insults | 320 (6,3%)  0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016\* | 386 (7,5%) |
| Kardiovaskulāra nāve | 94 (1,8%)  0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002\*\* | 143 (2,8%) |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 103 (2,0%)  0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002\*\* | 153 (3,0%) |
| MI | 205 (4,0%)  0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5%) |
| Insults | 46 (0,9%)  1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8%) |
| Stenta tromboze | 61 (1,2%)  0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033\*\* | 87 (1,7%) |

a) modificētas ārstēt plānoto pacientu populācijas analīzes kopa ( ārstēt plānoto pacientu populācijas kopējā analīzes kopa stenta trombozei)

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p vērtība

\* statistiski pārāks

\*\* nomināli ticams

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **5.** **tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51 pacientiem, kuri saņem PCI** | | | |
| Pētījuma populācija | Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāru sindromu, kuri saņēm PCIa) | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg, divas reizes dienā, N = 3114**  **n (%)**  **Riska attiecība (95% TI) p vērtībab)** | **Placebo**  **N = 3096**  **n (%)** |
| Kardiovaskulāra nāve, MI vai insults | 153 (4,9%)  0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572 | 165 (5,3%) |
| Kardiovaskulāra nāve | 24 (0,8%)  0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013\*\* | 45 (1,5%) |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 31 (1,0%)  0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053 | 49 (1,6%) |
| MI | 115 (3,7%)  1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829 | 113 (3,6%) |
| Insults | 27 (0,9%)  1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360 | 21 (0,7%) |
| Stenta tromboze | 47 (1,5%)  0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026\*\* | 71 (2,3%) |

a) modificētas ārstēt plānoto pacientu populācijas analīzes kopa (ārstēt plānoto pacientu populācijas kopējā analīzes kopa stenta trombozei)

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p vērtība

\*\* nomināli ticams

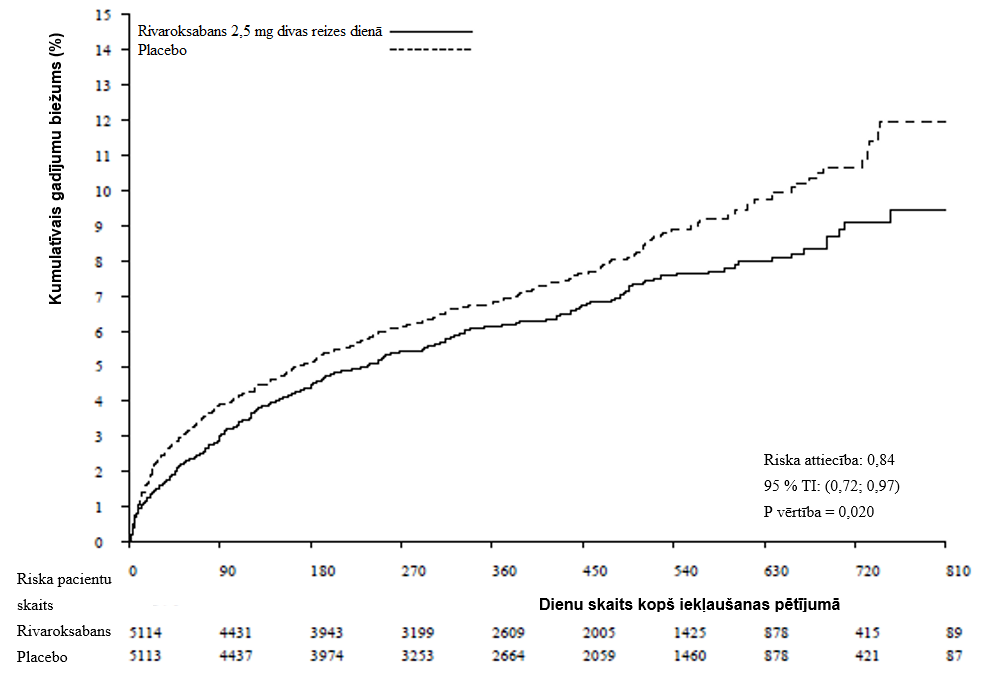
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6. tabula: Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51** | | |
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāru sindromua)** | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N = 5 115**  **n (%)**  **Riska attiecība (95% TI) p vērtībab)** | **Placebo**  **N = 5 125**  **n (%)** |
| Ne-KAŠ TIMI masīvas asiņošanas notikums\* | 65 (1,3%)  3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001 | 19 (0,4%) |
| Letālas asiņošanas notikums | 6 (0,1%)  0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2%) |
| Simptomātiska intrakraniāla hemorāģija | 14 (0,3%)  2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1%) |
| Hipotensija, kuras ārstēšanai nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu ievadīšana | 3 (0,1%) | 3 (0,1%) |
| Ķirurģiska iejaukšanās asiņošanas novēršanai | 7 (0,1%) | 9 (0,2%) |
| 4 vai vairāk asins vienību pārliešana 48 stundu laikā | 19 (0,4%) | 6 (0,1%) |

a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu

b) salīdzinājumā ar placebo; *Log-Rank* p vērtība

\* statistiski ticams

**1. attēls: Laiks līdz pirmajam primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (KV nāve, MI vai insults)**



*KAS/PAS*

III fāzes COMPASS pētījumā (27 395 pacienti, 78,0% vīriešu, 22,0% sieviešu) tika demonstrēta rivaroksabana efektivitāte un drošums KV nāves, MI un insulta (salikts kritērijs) profilaksē pacientiem ar KAS vaisimptomātisku PAS, kuriem ir augsts išēmisku notikumu risks. Pacientu novērošanas laika mediāna bija 23 mēneši un maksimāli 3,9 gadi.

Pacienti, kuriem nebija nepieciešams nepārtraukti turpināt protonu sūkņa inhibitora lietošanu, tika iekļauti pantoprazola vai placebo terapijas grupās pēc nejaušības principa. Pēc tam visi pacienti, ievērojot nejaušības principu un attiecību 1:1:1, tika sadalīti vairākās grupās, lai lietotu 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā/ASS 100 mg vienu reizi dienā, 5 mg rivaroksabana divas reizes dienā vai 100 mg ASS vienu reizi dienā monoterapijā un attiecīgos placebo.

Pacientiem ar KAS bija vairāku asinsvadu KAS un/vai MI anamnēzē. Pacientiem vecumā < 65 gadiem iekļaušanas kritēriji ietvēra aterosklerozi vismaz divos asinsvadu baseinos vai vismaz divus papildu kardiovaskulārā riska faktorus.

Pacientiem ar PAS anamnēzē bija invazīva iejaukšanās artēriju slimības dēļ, piemēram, šuntēšanas operācija, perkutāna translumināla angioplastija vai ekstremitātes vai pēdas amputācija, mijklibošanas klīniskā aina ar potītes/brahiālo indeksu < 0,90 un/vai nozīmīga perifēro artēriju stenoze, miega artēriju revaskularizācijas procedūra anamnēzē vai asimptomātiska miega artēriju stenoze ≥ 50%.

Izslēgšanas kritēriji ietvēra nepieciešamību saņemt duālu antiagregantu terapiju vai ārstēšanu ar citu ne-ASS antiagregantu vai iekšķīgi lietojamo antikoagulantu, pacientus ar augstu asiņošanas risku vai sirds mazspēju ar izsviedes frakciju < 30% vai III vai IV funkcionālo klasi saskaņā ar Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikāciju, vai išēmisku, nelakunāru insultu anamnēzē pirms 1 mēneša vai jebkad pārciestu hemorāģisku vai lakunāru insultu.

Ārstēšana ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā bija pārāka par 100 mg ASS lietošanu monoterapijā primārā saliktā iznākuma kritērija – KV nāves, MI, insulta – samazināšanā.(skatīt 7. tabulu un 2. attēlu).

Tika novērota nozīmīga primārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumu saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju) palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai 100 mg ASS dienā (skatīt 8. tabulu).

Vērtējot primāro efektivitātes iznākumu attiecībā uz ieguvumu pēc rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā, novērotā riska attiecība bija 0,89 (95% TI 0,7–1,1) pacientiem vecumā **≥**75 gadiem (biežums: 6,3% salīdzinājumā ar 7,0%) un 0,70 (95% TI 0,6–0,8) pacientiem vecumā < 75 gadiem (3,6% salīdzinājumā ar 5,0%). Vērtējot masīvu asiņošanu saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju, novēroja riska palielināšanos, ko atspoguļo riska attiecība 2,12 (95% TI 1,5–3,0), pacientiem vecumā **≥** 75 gadiem (5,2% salīdzinājumā ar 2,5%) un 1,53 (95% TI 1,2–1,9) pacientiem vecumā < 75 gadiem (2,6% salīdzinājumā ar 1,7%).

Pantoprazola 40 mg lietošana vienu reizi dienā papildus antitrombotiskām pētījuma zālēm pacientiem, kuriem klīniski nav nepieciešami protonu sūkņa inhibitori, neuzrādīja ieguvumu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas notikumu (t. i., kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanas, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas čūlas vai kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas obstrukcijas vai perforācijas) profilaksē; kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas notikumu biežums bija 0,39/100 pacientgadiem pantoprazola 40 mg vienu reizi dienā grupā un 0,44/100 pacientgadiem placebo vienu reizi dienā grupā.

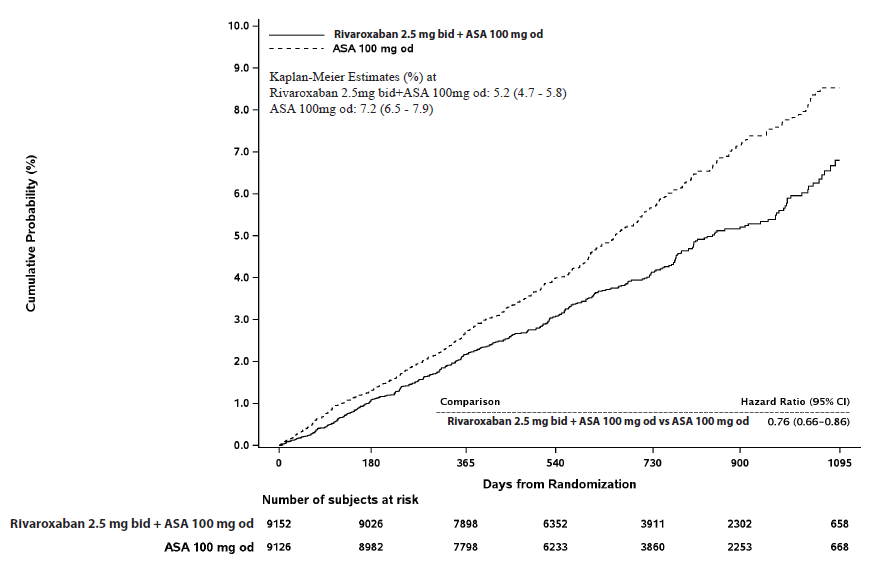
**7. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar KAS/PASa)** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS**  **100 mg od**  **N = 9152** | | **ASS 100 mg od**  **N = 9126** | |  | |
|  | **Pacienti ar notikumiem** | **KM %** | **Pacienti ar notikumiem** | **KM %** | **Riska attiecība**  **(95% TI)** | **p vērtībab)** |
|  | | | | | | | | |
| Insults, MI vai KV nāve | 379 (4,1%) | 5,20% | 496 (5,4%) | 7,17% | 0,76  (0,66;0,86) | p = 0,00004\* |
| * Insults | 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 nāve | 160 (1,7%) | 2,19% | 203 (2,2%) | 2,88% | 0,78  (0,64;0,96) | p = 0,02053 |
|  | | | | | | | | |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 313 (3,4%) | 4,50% | 378 (4,1%) | 5,57% | 0,82  (0,71;0,96) |  |
| Akūta ekstremitātes išēmija | 22 (0,2%) | 0,27% | 40 (0,4%) | 0,60% | 0,55  (0,32;0,92) |  |
| a) ārstēt plānoto pacientu populācijas analīzes kopa, primārā analīze  b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p vērtība  \* Primārā efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.  bid: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; KM %: Kaplāna-Meijera analīze par kumulatīvo saslimstības risku pēc 900 dienām; KV: kardiovaskulāra; MI: miokarda infarkts; od: vienu reizi dienā | | | | | | | | |

**8. tabula: Drošuma rādītāji III** **fāzes pētījumā COMPASS**

| **Pētījuma populācija** | **Pacienti ar KAS/PASa)** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od,**  **N = 9152**  **n (kum. risks %)** | **ASS 100 mg od**  **N = 9126**  **n (kum.risks %)** | **Riska attiecība**  **(95% TI)**  **p vērtībab)** |
| Masīva asiņošana saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju | 288 (3,9%) | 170 (2,5%) | 1,70 (1,40; 2,05)  p < 0,00001 |
| * Letālas asiņošanas notikums | 15 (0,2%) | 10 (0,2%) | 1,49 (0,67; 3,33)  p = 0,32164 |
| * Simptomātiska asiņošana kritiski svarīgā orgānā (neletāla) | 63 (0,9%) | 49 (0,7%) | 1,28 (0,88; 1,86)  p = 0,19679 |
| * Asiņošana operācijas vietā, kas prasa atkārtotu ķirurģisku iejaukšanos (neletāla, ne kritiski svarīgā orgānā) | 10 (0,1%) | 8 (0,1%) | 1,24 (0,49; 3,14)  p = 0,65119 |
| * Asiņošana, kurai nepieciešama hospitalizācija (neletāla, ne kritiski svarīgā orgānā, nav nepieciešama atkārtota ķirurģiska iejaukšanās) | 208 (2,9%) | 109 (1,6%) | 1,91 (1,51; 2,41)  p < 0,00001 |
| * Ar nakšņošanu | 172 (2,3%) | 90 (1,3%) | 1,91 (1,48; 2,46)  p < 0,00001 |
| * Bez nakšņošanas | 36 (0,5%) | 21 (0,3%) | 1,70 (0,99; 2,92)  p = 0,04983 |
| Masīva kuņģa-zarnu trakta asiņošana | 140 (2,0%) | 65 (1,1%) | 2,15 (1,60; 2,89)  p < 0,00001 |
| Masīva intrakraniāla asiņošana | 28 (0,4%) | 24 (0,3%) | 1,16 (0,67; 2,00)  p = 0,59858 |
| a) ārstēt plānoto pacientu populācijas analīzes kopa, primārā analīze  b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p vērtība  bid: divas reizes dienā; TI: ticamības intervāls; Kum. risks: kumulatīvais saslimstības risks (Kaplāna-Meijera analīze) pēc 30 mēnešiem; ISTH: Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība; od: vienu reizi dienā | | | |

**2. attēls: Laiks līdz pirmajam primārā efektivitātes iznākuma gadījumam (insults, miokarda infarkts, kardiovaskulāra nāve) pētījumā COMPASS**



**Kum. varb. (%)**

Kaplāna Meijera analīze (%)

Rivaroksabans 2,5 mg bid + ASS 100 mg od: 5,2 (4,7–5,8)

ASS 100 mg od: 7,2 (6,5–7,9)

**Rivaroksabans 2,5 mg bid + ASS 100 mg od**

**ASS 100 mg od**

**Dienu skaits kopš iekļaušanas pētījumā**

**Riska pacientu skaits**

**Salīdzinājums**

**Rivaroksabans 2,5 mg bid + ASS 100 mg od salīd. ar ASS 100 mg od**

**Riska attiecība (95% TI)**

**0,76 (0,66–0,86)**

**Rivaroksabans 2,5 mg bid, ASS 100 mg od**

**ASS 100 mg od**

bid: divas reizes dienā; od: vienu reizi dienā; TI: ticamības intervāls

Pacienti pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ

Pivotālā III fāzes dubultmaskētā **VOYAGER PAD** pētījumā 6564 pacienti pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras (ķirurģiskas vai endovaskulāras, ieskaitot hibrīdas procedūras) simptomātiskas PAS dēļ pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām antiagregantu terapijas grupām: 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā vai ASS 100 mg vienu reizi dienā, izmantojot attiecību 1:1. Pacientiem tika atļauts papildus saņemt klopidogrela standarta devu vienu reizi dienā līdz 6 mēnešiem. Pētījuma mērķis bija pierādīt rivaroksabana kombinācijā ar ASS efektivitāti un drošumu miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas vai vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas novēršanai pacientiem pēc nesenas veiksmīgas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ. Tika iekļauti pacienti ≥ 50 gadu vecumā ar dokumentētu vidēji smagu vai smagu simptomātisku apakšējās ekstremitātes aterosklerotisku PAS, par ko liecināja visi turpmāk minētie rādītāji: klīniskie (t.i., funkcionāli ierobežojumi), anatomiskie (t.i., PAS radioloģiski pierādījumi distāli no iegurņa ārējās artērijas) un hemodinamiskie (potītes brahiālais indekss [PBI] ≤ 0,80 vai kāju pirksta brahiālais indekss [KPBI] ≤ 0,60 pacientiem bez iepriekšējas ekstremitātes revaskularizācijas vai PBI ≤ 0,85 vai KPBI ≤ 0,65 pacientiem ar iepriekšēju ekstremitātes revaskularizāciju). Pacienti, kuriem bija nepieciešama duāla antiagregantu terapija > 6 mēneši, vai jebkura papildu antiagregantu terapija, izņemot ASS un klopidogrelu, vai perorāla antikoagulantu terapija, kā arī pacienti, kuriem anamnēzē bija intrakraniāla asiņošana, insults vai PIL, kā arī pacienti ar aGFĀ <15 ml/min, tika izslēgti no pētījuma.

Vidējais novērošanas laiks bija 24 mēneši, un maksimālais novērošanas laiks bija 4,1 gads. Iekļauto pacientu vidējais vecums bija 67 gadi, un 17 % pacientu bija vecāki par 75 gadiem. Mediānais laiks pēc indeksa revaskularizācijas procedūras līdz pētījuma terapijas uzsākšanai vispārējā populācijā bija 5 dienas (6 dienas pēc ķirurģiskās un 4 dienas pēc endovaskulārās revaskularizācijas, ieskaitot hibrīdās procedūras). Kopumā 53,0 % pacientu saņēma īslaicīgu klopidogrela pamatterapiju mediāno laika periodu 31 dienu. Saskaņā ar pētījuma protokolu pētījuma ārstēšanu varēja uzsākt, cik drīz vien iespējams, bet ne vēlāk kā 10 dienas pēc veiksmīgas kvalificējošas revaskularizācijas procedūras un hemostāzes nodrošināšanas.

Ārstēšana ar rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 100 mg ASS vienu reizi dienā bija pārāka par ASS monoterapiju primārā saliktā iznākuma – miokarda infarkta, išēmiska insulta, KV nāves, akūtas ekstremitātes išēmijas un vaskulāras etioloģijas plašas amputācijas, – samazināšanā (skatīt 9. tabulu). Tika novērota primārā drošuma iznākuma – TIMI masīvas asiņošanas – gadījumu skaita palielināšanās pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu un ASS, bet letālu vai intrakraniālu asiņošanu skaits nepalielinājās (skatīt 10. tabulu).

Sekundārie efektivitātes iznākumi tika pārbaudīti iepriekš noteiktā hierarhiskā secībā (skatīt 9. tabulu).

**9. tabula. Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā VOYAGER PAD**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ a)** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od**  **N=3 286**  **n (kum. risks %)c)** | **ASS 100 mg od**  **N=3 278**  **n (kum. risks %)c)** | **Riska attiecība (95 % TI) d)** |
| **Primārais efektivitātes iznākumsb)** | **508 (15,5 %)** | **584 (17,8 %)** | **0,85 (0,76;0,96)**  **p = 0,0043 e)\*** |
| - MI | 131 (4,0 %) | 148 (4,5 %) | 0,88 (0,70;1,12) |
| - Išēmisks insults | 71 (2,2 %) | 82 (2,5 %) | 0,87 (0,63;1,19) |
| - KV nāve | 199 (6,1 %) | 174 (5,3 %) | 1,14 (0,93;1,40) |
| - Akūta ekstremitātes išēmija f) | 155 (4,7 %) | 227 (6,9 %) | 0,67 (0,55;0,82) |
| - Vaskulāras etioloģijas plaša amputācija | 103 (3,1 %) | 115 (3,5 %) | 0,89 (0,68;1,16) |
| **Sekundārie efektivitātes iznākumi** |  |  |  |
| Neplānota indeksa ekstremitātes revaskularizācija ekstremitātes išēmijas recidīva dēļ | 584 (17,8 %) | 655 (20,0 %) | 0,88 (0,79;0,99)  p = 0,0140 **e)**\* |
| Hospitalizācija trombotiska rakstura koronāra vai perifēra (jebkura apakšējā ekstremitāte) cēloņa dēļ | 262 (8,0 %) | 356 (10,9 %) | 0,72 (0,62;0,85)  p = 0,0001 **e)**\* |
| Jebkādas etioloģijas nāve | 321 (9,8 %) | 297 (9,1 %) | 1,08 (0,92;1,27) |
| VTE notikumi | 25 (0,8 %) | 41 (1,3 %) | 0,61 (0,37;1,00) |

a) ārstēt plānoto pacientu kopa, primārā analīze; ICAC izvērtēta

b) salikts – MI, išēmisks insults, KV nāve (KV nāve un nezināmas etioloģijas nāve), AEI un vaskulāras etioloģijas plaša amputācija

c) tiek ņemts vērā tikai pirmais analizējamā iznākuma notikuma gadījums no pacienta datu apjoma

d) RA (95% TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksa proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

e) Vienpusējas p-vērtības pamatā ir *log-rank* tests, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

f) akūta ekstremitātes išēmija tiek definēta kā pēkšņa būtiska ekstremitātes perfūzijas pasliktināšanās vai nu ar jaunu pulsa deficītu, vai arī nepieciešamību veikt terapeitisku iejaukšanos (t.i., trombolīze vai trombektomija, vai steidzama revaskularizācija), kurai nepieciešama hospitalizācija.

\* Efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārāka.

AEI: akūta ekstremitātes išēmija; bid: divas reizes dienā; od: vienu reizi dienā; TI: ticamības intervāls; MI: miokarda infarkts; KV: kardiovaskulārs; ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja (*Independent Clinical Adjudication Committee*)

**10. tabula. Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā VOYAGER PAD**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **Pacienti pēc nesenām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļa)** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 2,5 mg bid kombinācijā ar ASS 100 mg od**  **N=3 256**  **n (kum. risks %)b)** | **ASS 100 mg od**  **N=3 248 n (kum. risks %)b)** | **Riska attiecība (95 % TI) c)**  **p-vērtība d)** |
| Masīva asiņošana saskaņā ar TIMI klasifikāciju  (KAŠ/bez KAŠ) | 62 (1,9 %) | 44 (1,4 %) | 1,43 (0,97;2,10)  p = 0,0695 |
| - Letāla asiņošana | 6 (0,2 %) | 6 (0,2 %) | 1,02 (0,33;3,15) |
| - Intrakraniāla asiņošana | 13 (0,4 %) | 17 (0,5 %) | 0,78 (0,38;1,61) |
| - Atklāta asiņošana, kas saistīta ar Hb samazināšanos ≥ 5g/dl / Hct samazināšanos ≥ 15% | 46 (1,4 %) | 24 (0,7 %) | 1,94 (1,18;3,17) |
| Masīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju | 140 (4,3 %) | 100 (3,1 %) | 1,42 (1,10;1,84)  p = 0,0068 |
| - Letāla asiņošana | 6 (0,2 %) | 8 (0,2 %) | 0,76 (0,26;2,19) |
| - Neletāla asiņošana kritiski svarīgos orgānos | 29 (0,9 %) | 26 (0,8 %) | 1,14 (0,67;1,93) |
| Klīniski nozīmīga, ne-masīva asiņošana saskaņā ar ISTH klasifikāciju | 246 (7,6 %) | 139 (4,3 %) | 1,81 (1,47;2,23) |

a) Drošuma analīzes kopa (visi randomizētie pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu), ICAC: Neatkarīga klīniskās izvērtēšanas komiteja

b) n = pacientu skaits ar blakusparādībām, N = riskam pakļauto pacientu skaits, % = 100 \* n/N, n/100p-gadi = to pacientu skaita attiecība, kuriem tika novērotas blakusparādības / kumulatīvais riskam pakļautais laiks

c) RA (95 % TI) ir aprēķināta, par pamatu izmantojot Koksa proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

e) Divpusējā p-vērtība aprēķināta, par pamatu izmantojot *log-rank* testu, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidogrela (faktors) lietošanas ārstēšanā.

KAS ar sirds mazspēju

**COMMANDER HF** pētījumā tika iekļauti 5022 pacienti ar sirds mazspēju un nozīmīgu koronāro artēriju slimību (KAS) pēc hospitalizācijas sakarā ar dekompensētu sirds mazspēju (HF), kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām terapijas grupām: 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā (N = 2507) vai attiecīgi placebo (N = 2515). Kopējā terapijas ilguma mediāna bija 504 dienas. Pacientiem bija jābūt simptomātiskai HF vismaz 3 mēnešus un kreisā kambara izsviedes frakcijai (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) ≤ 40% viena gada laikā pēc iesaistīšanas. Sākotnēji vidējā izsviedes frakcija bija 34% (IQR: 28%–38%) un 53% pacientu bija NYHA III vai IV klase.

Primārā efektivitātes analīze (t. i., visu cēloņu izraisītas mirstības, MI vai insulta apvienojums) neliecināja par statistiski nozīmīgu atšķirību starp 2,5 mg rivaroksabana lietošanas divas reizes dienā grupu un placebo grupu ar RA = 0,94 (95% TI 0,84–1,05), p = 0,270. Visu cēloņu mirstības gadījumā nenovēroja atšķirību rivaroksabana un placebo grupā notikumu skaita ziņā (notikumu biežums 100 pacientgados: 11,41 salīdzinājumā ar 11,63, RA: 0,98; 95% TI: 0,87 līdz 1,10; p = 0,743). MI notikumu biežums 100 pacientgados (rivaroksabans salīdzinājumā ar placebo) bija 2,08 salīdzinājumā ar 2,52 (RA 0,83; 95% TI: 0,63 līdz 1,08; p = 0,165) un insulta gadījumā notikumu biežums 100 pacientgados bija 1,08 pret 1,62 (RA: 0,66; 95% TI: 0,47 līdz 0,95; p = 0,023). Galveno drošuma iznākumu (t. i., fatālas asiņošanas vai asiņošanas kritiskā vietā kombinācija ar pastāvīgas invaliditātes potenciālu) novēroja 18 (0,7%) pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu 2,5 mg divas reizes dienā, un 23 (0,9%) pacientiem placebo grupā (RA = 0,80; 95% TI 0,43–1,49; p = 0,484). Rivaroksabana grupā, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs ISTH masīvas asiņošanas pieaugums (notikuma biežums 100 pacientgados: 2,04 salīdzinājumā ar 1,21, RA 1,68; 95% TI: 1,18 līdz 2,39; p = 0,003).

Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju COMPASS pētījuma apakšgrupas terapijas efektivitāte bija līdzīga visai pētījuma populācijai (skatīt apakšpunktu par KAS/PAS).

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs – gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0–3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7%) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) ir 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80–100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai arī tukšā dūšā.

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30% līdz 40%.

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29% un Cmax samazināšanās par 56% salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels, Vss ir apmēram 50 litri.

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P‑gp (P‑glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).

Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažāda ķermeņa masas kategorijas*

Ķermeņa masas svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

*Etniskās atšķirības*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* A) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* B) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabans ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroksabans piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabanu lietoja kardiovaskulāro notikumu profilaksei pēc AKS 2,5 mg divas reizes dienā, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90% no paredzētā intervāla) 2–4 stundas un apmēram 12 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devas intervāla laikā) bija attiecīgi 47 (13–123) un 9,2 (4,4–18) μg/l.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem AKS un KAS/PAS indikācijām nav pierādīta.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas: 180 dienas.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti 2 stundas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVdH/alumīnija folijas blisteriepakojumi satur 10, 28, 56, 60, 100 vai 196 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 vai 90 × 1 apvalkotajām tabletēm.

Baltas ABPE pudeles ar baltu necaurspīdīgu PP uzskrūvējumu vāciņu ar alumīnija indukcijas blīvējuma starpliku, kas satur 98, 100, 196 vai 250 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroxaban Viatris tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Tūlīt pēc 2,5 mg tablešu lietošanas enterālā barošana nav nepieciešama.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/001 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 10 tabletes

EU/1/21/1588/002 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/003 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 56 tabletes

EU/1/21/1588/004 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 60 tabletes

EU/1/21/1588/005 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/006 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 196 tabletes

EU/1/21/1588/007 Blister (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/008 Blister (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/009 Blister (PVH/PVdH/alu) 56 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/010 Blister (PVH/PVdH/alu) 60 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/011 Blister (PVH/PVdH/alu) 90 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/012 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/013 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/014 pudele (ABPE) 196 tabletes

EU/1/21/1588/061 pudele (ABPE) 250 tabletes

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 10 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 19,24 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU formA**

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši rozā līdz rozā krāsā, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 5,4 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„2”** otrā pusē.

**4. KlĪNISKĀ iNFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem paredzēta plānota gūžas vai ceļa protezēšanas operācija.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktā par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija*

Ieteicamā deva ir 10 mg rivaroksabana, kas ir lietojams iekšķīgi vienu reizi dienā. Sākuma deva jālieto 6 līdz 10 stundas pēc operācijas, ja ir nodrošināta hemostāze.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no pacienta individuālā VTE riska, ko nosaka ortopēdiskās operācijas veids.

* Pacientiem, kuriem veikta nozīmīga gūžas locītavas operācija, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 5 nedēļas.
* Pacientiem, kuriem veikta nozīmīga ceļa locītavas operācija, ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 2 nedēļas.

Ja deva ir izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Viatris un tad jāturpina to lietot reizi dienā, sākot ar nākamo dienu, kā iepriekš.

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t. i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izprovocētu DVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DVT vai PE, vai ar recidivējošu DVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama paildzināta profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplicētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Viatris 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Viatris 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

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

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

Lai atbalstītu devas pāreju no 15 mg uz 20 mg pēc 21. lietošanas dienas, DVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

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

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

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, kuri saņem DVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Viatris terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir ≤ 2,5.

Pacientiem, nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Viatris, pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas INR (*INR-International Normalised Ratio*) vērtības būs kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai, un tāpēc to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Rivaroxaban Viatris terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Viatris var veicināt INR paaugstināšanos.

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

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Viatris terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Viatris deva.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

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

- Profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija, kuriem ir viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*-* DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei, pacientiem, kuriem ir viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

*Aknu darbības traucējumi*

Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh*B un C (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

*Pediatriskā populācija*

Rivaroxaban Viatris 10 mg tablešu drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Rivaroxaban Viatris 10 mg nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Viatris tabletes tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.

Sasmalcinātas Rivaroxaban Viatris tabletes var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Viatris, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Viatris lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem Rivaroxaban Viatris VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācijas to var panākt, veicot pacientu regulāru fizikālo izmeklēšanu, kā arī rūpīgu operācijas brūču drenēšanās novērošanu un periodisku hemoglobīna līmeņa analīzi. Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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

Rivaroxaban Viatris jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min), kuri vienlaicīgi saņem citas zāles, kas paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Viatris lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

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

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

Gūžas kaula lūzuma operācija

Nav bijuši intervences klīniskie pētījumi par rivaroksabana drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas kaula lūzuma operācija.

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

Rivaroxaban Viatris nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešana trombolīze vai plaušu embolektomija, jo Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto iekšējos epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo priekšrocību un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām, lai izņemtu epidurālo katetru. Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām (neattiecas uz plānotām gūžas vai ceļa protezēšanas operācijām)

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Viatris 10 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Viatris satur laktozi. šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu.)

Tā kā ir ierobežota klīnisko datu pieejamība, vajadzētu izvairīties no rivaroksabana vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

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

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja terapijas nomainīšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana Cthrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēcjāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inducētāju vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacientam netiek rūpīgi uzraudzītas pazīmes un simptomi, kas varētu norādīt uz trombozi.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P‑gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P‑gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, Hep test) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rivaroxaban Viatris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumā lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1.–21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg | 21 mēnesis |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 329 | Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS) | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar acetilsalicilskābi vai acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
|  | 3 256\*\* | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi | 42 mēneši |

\* Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

\*\* Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabana lietošanu, bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „ Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk). Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

**2. tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

| **Indikācija** | **Jebkāda veida asiņošana** | **Anēmija** |
| --- | --- | --- |
| Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6,8% pacientu | 5,9% pacientu |
| Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 12,6% pacientu | 2,1% pacientu |
| DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse | 23% pacientu | 1,6% pacientu |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 39,5% pacientu | 4,6% pacientu |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 28 uz 100 pacientgadiem | 2,5 uz 100 pacientgadiem |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS | 22 uz 100 pacientgadiem | 1,4 uz 100 pacientgadiem |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 6,7 uz 100 pacientgadiem | 0,15 uz100 pacientgadiem\*\* |
|  | 8,38 uz 100 pacientgadiem# | 0,74 uz 100 pacientgadiem\*\*\* # |

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

\*\* Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo notikumu apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

\*\*\* Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

# Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10);

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10);

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000);

ļoti reti (< 1/10 000);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3. tabula:** **visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušajiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumā pediatriskiem pacientiem**

| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Anēmija (tai skaitā attiecīgi laboratorijas rādītāji) | Trombocitoze (tai skaitā paaugstināts trombocītu skaits)A, trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska |  | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | | |
| Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Hipotensija, hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | | |
| Deguna asiņošana, asins atklepošana |  |  | Eozinofilā pneimonija |  |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | | | | |
| Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumsA, caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīsA, paaugstināts GGT līmenisA | Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vienlaicīgu AlAT līmeņa paaugstināšanos vai bez tā), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | | |
| Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | | |
| Sāpes ekstremitātēA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment*) sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģijaB),  nieru darbības traucējumi (tai skaitā paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem  saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija) | Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | | |
|  | Paaugstināts LDH līmenisA, paaugstināts lipāzes līmenisA, paaugstināts amilāzes līmenisA |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūcesA |  | Vaskulārā pseidoaneirismaC |  |  |

A: VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk kardiovaskulāras nāves profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences)

\* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Viatris lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos asiņošana no gļotādām (t. i., deguna, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos novēro anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomus, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardiju.

Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindromu (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot par terapeitiskajām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r‑FVIIa) lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta aktivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu, un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai ar desmopresīnu cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivēto II faktoru) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT – *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams. Pacientiem pēc nozīmīgas ortopēdiskas operācijas PT 5/95 percentīlēs (Neoplastin) 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā) svārstījās no 13 līdz 25 sek. (pirms operācijas rādītājs bija 12–15 sek.).

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-*activated partial thromboplastin time*) un Hep test ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti‑Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika izveidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti VTE profilaksē, t. i., proksimālas un distālas dziļo vēnu trombozes (DVT – *deep vein thrombosis*) un plaušu embolijas (PE) profilaksē pacientiem, kuriem veikta nozīmīga ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija. Vairāk nekā 9500 pacienti (7050 pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas un 2531 pacienti pēc totālas ceļa locītavas aizvietošanas operācijas) piedalījās kontrolētos, randomizētos, dubultaklos III fāzes klīniskajos pētījumos, RECORD pētījuma programmā.

Rivaroksabana 10 mg lietošana reizi dienā (od), kas sākta ne agrāk kā 6 stundas pēc operācijas, tika salīdzināta ar enoksaparīna 40 mg lietošanu reizi dienā 12 stundas pēc operācijas.

Visos trīs III fāzes pētījumos (skatīt 4. tabulu) rivaroksabans ievērojami samazināja kopējo VTE (jebkura venogrāfiski konstatēta vai simptomātiska DVT, neletāla PE un nāve) biežumu un nozīmīgu VTE (proksimāla DVT, nefatāla PE un VTE-saistīta nāve) biežumu, kas ir pirms tam noteiktie primārās un sekundārās efektivitātes beigu punkti. Visos trīs pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DVT, nefatāla PE, VTE-saistīta nāve) biežums bija zemāks pacientiem, kuri saņēma rivaroksabanu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma enoksaparīnu.

Galvenais drošuma mērķa kritērijs, nozīmīga asiņošana, bija salīdzināms rādītājs pacientiem, kuri saņēma 10 mg rivaroksabana, un tiem, kuri saņēma 40 mg enoksaparīna.

**4. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti pēc III fāzes klīniskajiem pētījumiem**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **RECORD 1** | | | | **RECORD 2** | | | | **RECORD 3** | | | | |
| Pētījuma populācija | **4 541 pacienti pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas** | | | | **2 509 pacienti pēc totālas gūžas locītavas aizvietošanas operācijas** | | | | **2 531 pacienti pēc totālas ceļa locītavas aizvietošanas operācijas** | | | | |
| Ārstēšanas devas un lietošanas ilgums pēc operācijas | Rivaroksabans 10 mg od  35 ± 4 dienas | Enoksaparīns  40 mg od  35 ± 4 dienas | | p | Rivaroksabans 10 mg od  35 ± 4 dienas | Enoksaparīns  40 mg od  12 ± 2 dienas | | p | Rivaroksabans 10 mg od  12 ± 2 dienas | | Enoksaparīns  40 mg od  12 ± 2 dienas | p | |
| Kopējais VTE skaits | 18 (1,1%) | 58 (3,7%) | < 0,001 | | 17 (2,0%) | 81 (9,3%) | < 0,001 | | 79 (9,6%) | 166 (18,9%) | | | < 0,001 |
| Nozīmīga 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 |
| Simptomātiska VTE | 6 (0,4%) | 11 (0,7%) |  | | 3 (0,4%) | 15 (1,7%) | |  | 8 (1,0%) | 24 (2,7%) | |  | |
| Nozīmīgas asiņošanas | 6 (0,3%) | 2 (0,1%) |  | | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) |  | | 7 (0,6%) | 6 (0,5%) | | |  |

od: vienreiz dienā

III fāzes pētījumu kopējo rezultātu analīze apstiprina datus, kas iegūti individuālos pētījumos par kopējās VTE, nozīmīgas VTE un simptomātiskas VTE biežumu, lietojot 10 mg rivaroksabana vienu reizi dienā un salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg vienu reizi dienā.

Papildus III fāzes RECORD pētījuma programmai 17 413 pacientiem, kuriem tika veikta plaša ortopēdiska gūžas vai ceļa operācija, tika veikts pēcreģistrācijas, neintervences, atklāta tipa kohortas pētījums (XAMOS), kurā salīdzināja rivaroksabanu ar citiem farmakoloģiskajiem tromboprofilakses līdzekļiem (standarta aprūpi) reālā dzīves situācijā. Simptomātisku VTE novēroja 57 (0,6%) pacientiem rivaroksabana grupā (n = 8778) un 88 (1,0%) pacientiem standarta aprūpes grupā (n = 8635, riska attiecība 0,63; 95% TI 0,43–0,91); droša populācija). Spēcīgu asiņošanu novēroja 35 (0,4%) un 29 (0,3%) pacientiem attiecīgi rivaroksabana un standarta aprūpes grupā (riska attiecība 1,10; 95% TI 0,67–1,80). Tādējādi rezultāti bija atbilstoši pivotālos, randomizētos pētījumos iegūtiem rezultātiem.

*DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējas un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT, Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apkopotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

*Einstein PE* pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņema PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā atzinuma.

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu (≥ 2,0). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

*Einstein Extension* pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija priekš un papildus 6 vai 12 mēnešiem pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 venozās trombembolijas terapijas mēnešus atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

*Einstein DVT, PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne‑letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein Choice* tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne‑letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabanu 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 5. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p < 0,0001 (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47–0,95, nominālā p vērtība p = 0,027). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,932). Augstākajā tercīlē, salīdzinot ar centru, riska attiecība (RA) rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (95% TI: 0,35–1,35).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

**5. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 731** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 718** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 20  (1,2%) | 18  (1,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 14  (0,8%) | 28  (1,6%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (0,1%) | 0 |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 4  (0,2%) | 6  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 139  (8,1%) | 138  (8,1%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 14  (0,8%) | 20  (1,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p = 0,0026 (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ((95% TI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,082). Augstākajā tercīlē, salīdzinot ar centru, RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (95% TI: 0,277–1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412)) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% (52/2405)) ar RA 0,493 (95% TI: 0,308–0,789).

**6. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 419** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 413** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 50  (2,1%) | 44  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 23  (1,0%) | 20  (0,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 18  (0,7%) | 17  (0,7%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 0 | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 11  (0,5%) | 7  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 249  (10,3%) | 274  (11,4%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 26  (1,1%) | 52  (2,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

\* p < 0,0026 (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu RA 2,0); RA: 1,123 (0,749–1,684)

Tika veikta *Einstein DVT* un *PE* pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 7. tabulā).

**7. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopotā analīze**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4 150** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4 131** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 86  (2,1%) | 95  (2,3%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 43  (1,0%) | 38  (0,9%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 32  (0,8%) | 45  (1,1%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (< 0,1%) | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 15  (0,4%) | 13  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 388  (9,4%) | 412  (10,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 40  (1,0%) | 72  (1,7%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

*Einstein Extension* pētījumā (skatīt 8. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošuma iznākumu (masīvas asiņošanas notikumi) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **1 197 pacienti turpināja recidivējošas VTE ārstēšanu un profilaksi** | | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa) 6 vai 12 mēneši**  **N = 602** | **Placebo 6 vai 12 mēneši**  **N = 594** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 8  (1,3%) | 42  (7,1%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 2  (0,3%) | 13  (2,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 5  (0,8%) | 31  (5,2%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 1  (0,2%) | 1  (0,2%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 4  (0,7%) | 0  (0,0%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 32  (5,4%) | 7  (1,2%) |

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\* p < 0,0001 (pārākums), RA: 0,185 (0,087–0,393)

*Einstein Choice* pētījumā (skatīt 9. tabulu) rivaroksabans 20 mg un 10 mg bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu. Galvenais drošuma iznākums (masīvas asiņošanas notikumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma rivaroksabanu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **9. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*** | | | | |
| **Pētījuma populācija** | **3 396 pacienti turpināja recidivējošas VTE profilaksi** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **20 mg rivaroksabans od**  **N = 1 107** | **10 mg rivaroksabans od**  **N = 1 127** | **Acetilsalicilskābe 100 mg od**  **N = 1 131** |
| Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiļu diapazons] | 349 [189–362] dienas | 353 [190–362] dienas | 350 [186–362] dienas |
| Simptomātiska recidivējoša VTE | 17  (1,5%)\* | 13  (1,2%)\*\* | 50  (4,4%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 6  (0,5%) | 6  (0,5%) | 19  (1,7%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 9  (0,8%) | 8  (0,7%) | 30  (2,7%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 2  (0,2%) | 0 | 2  (0,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija | 19  (1,7%) | 18  (1,6%) | 56  (5,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 6  (0,5%) | 5  (0,4%) | 3  (0,3%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 30  (2,7%) | 22  (2,0%) | 20  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE vai masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums) | 23  (2,1%)+ | 17  (1,5%)++ | 53  (4,7%) |

od: vienreiz dienā

\* p < 0,001 (pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā; RA = 0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5 142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu, salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95% TI 0,40–1,50), 0,91 (95% TI 0,54–1,54) un 0,51 (95% TI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs – gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0–3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7%) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) ir 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80%–100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/kopā ar pārtiku. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax. Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai arī tukšā dūšā. Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu. Izteiktāk tas tiek novērots tukšā dūšā, nevis pēc ēšanas. Rivaroksabana farmakokinētikas variabilitāte ir mērena ar variabilitātes atšķirībām dažādiem cilvēkiem (CV %) no 30% līdz 40%, izņemot operācijas dienu, kā arī dienu pēc tās, kad ekspozīcijas variabilitāte ir augsta (70%).

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29% un Cmax samazināšanās par 56% salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels, Vss ir apmēram 50 litri.

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P‑gp (P‑glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).

Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir no 5 līdz 9 stundām jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažāda ķermeņa masas kategorijas*

Ķermeņa masas svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

*Etniskās atšķirības*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* A) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* B) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabans ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroxaban Viatris jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri rivaroksabanu 10 mg vienu reizi dienā lieto VTE profilaksei, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90% no paredzētā intervāla) 2–4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devas intervāla laikā) ir attiecīgi 101 (7–273) un 14 (4–51) μg/l.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot dažādas devas (5–30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot Emax modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, sākotnējais PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 μg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veseliem cilvēkiem. Pacientiem sākotnējo Xa faktoru un PT ietekmēja operācija, tādējādi izraisot koncentrācijas atšķirību – PT slīpnē starp pacientiem operācijas nākamajā dienā un plato fāzi.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem primārās VTE profilakses indikācijai nav pierādīta.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija-augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Makrogols 3350

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas: 180 dienas.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 2 stundām.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVdH/alumīnija folijas blisteriepakojumi satur 10, 30 vai 100 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotajām tabletēm.

Baltas ABPE pudeles ar baltu necaurspīdīgu PP uzskrūvējumu vāciņu ar alumīnija indukcijas blīvējuma starpliku, kas satur 98, 100 vai 250 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroxaban Viatris tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Tūlīt pēc 10 mg tablešu lietošanas enterālā barošana nav nepieciešama.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/015 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 10 tabletes

EU/1/21/1588/016 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/017 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/018 Blister (PVH/PVdH/alu) 10 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/019 Blister (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/020 Blister (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/021 Blister (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/022 Blister (PVH/PVdH/alu) 99 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/023 Blister (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/024 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/025 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/062 pudele (ABPE) 250 tabletes

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 28,86 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU formA**

Apvalkotā tablete (tablete)

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

Sārtas vai ķieģeļsarkanas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 6,4 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„3”** otrā pusē.

**4. KlĪNISKĀ iNFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

*Pieaugušie*

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu ≥ 75 gadi, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktā par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem).

*Pediatriskā populācija*

Venozās trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem*

Ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, kas ir arī ieteicamā maksimālā deva.

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

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, pacientam Rivaroxaban Viatris jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t. i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izprovocētu DVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DVT vai PE, vai ar recidivējošu DVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama paildzināta profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplicētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Viatris 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Viatris 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

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

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

Lai atbalstītu devas pāreju no 15 mg uz 20 mg pēc 21. lietošanas dienas, DVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

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

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

*VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem*

Ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Deva bērniem un pusaudžiem tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

* Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg:

ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.

* Ķermeņa masa 50 kg un vairāk:

ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.

* Norādījumus pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt rivaroksabana piemērotāku zāļu formu zāļu aprakstā.

Nepieciešams regulāri pārbaudīt bērna ķermeņa masu un pārskatīt devu. Tas ir svarīgi terapeitiskās devas nodrošināšanai. Deva jāpielāgo, pamatojoties tikai uz ķermeņa masas izmaiņām.

Ārstēšana bērniem un pusaudžiem jāturpina vismaz 3 mēnešus. Ja tas ir klīniski nepieciešams, ārstēšanas ilgumu var pagarināt līdz 12 mēnešiem. Dati, kas apliecinātu devas samazināšanas lietderību bērniem pēc 6 mēnešus ilgas terapijas, nav pieejami. Ārstēšanas turpināšanas ieguvums/risks pēc 3 mēnešiem jāizvērtē individuāli, ņemot vērā trombozes recidīva risku pret iespējamo asiņošanas risku.

Ja deva tiek izlaista, aizmirstā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, bet vienīgi tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, nepieciešams izlaist aizmirsto devu un nākamā deva jālieto nākamajā dienā kā parasti. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

* Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:

KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Viatris terapija jāuzsāk, kad INR (INR – *International Normalised Ratio*) ir ≤ 3,0.

* DVT, PE terapija un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem:

KVA terapija jāpārtrauc un rivaroksabana terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir ≤ 2,5.

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Viatris, pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Rivaroxaban Viatris terapiju ar KVA, pastāv neatbilstošas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta atbilstoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Viatris var palielināt INR.

Ja pacientiem Rivaroxaban Viatris terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir ≥ 2,0. Terapijas nomainīšanas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Rivaroxaban Viatris, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Viatris devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Viatris lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti

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

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Viatris lietošana 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Pārtrauciet Rivaroxaban Viatris un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Viatris deva.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie*

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

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

* insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu);
* DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

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

*Pediatriskā populācija*

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

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskiem pacientiem deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

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

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

*Pediatriskā populācija*

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta indikācijai insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju. Dati nav pieejami. Tāpēc bērniem līdz 18 gadu vecumam to nav ieteicams lietot citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi.

Lietošanas veids

*Pieaugušie*

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Viatris tabletes tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris 15 mg vai 20 mg apvalkoto tablešu lietošanas nekavējoties jāseko ēdienam.

Sasmalcinātas Rivaroxaban Viatris tabletes var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

*Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg*

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientam jānorij tablete, uzdzerot šķidrumu. Turklāt tablete jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jālieto ar aptuveni 24 stundu starplaiku.

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

Tableti nedrīkst sadalīt, lai mēģinātu iegūt daļu no tabletes devas.

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto citas zāļu formas, piemēram, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams saņemt 15 mg vai 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi.

Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Viatris, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Viatris lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Ir maz datu par bērniem ar smadzeņu vēnu un sinusa trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms rivaroksabana terapijas un tās laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa‑zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

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

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabanu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (TAVR) operācija. Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka Rivaroxaban Viatris nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem anamnēzē ir insults/tranzitora išēmiska lēkme.

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

Rivaroxaban Viatris nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešana trombolīze vai plaušu embolektomija, jo Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Nav klīniskās pieredzes par rivaroksabana 15 mg lietošanu šādos gadījumos.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā. Tomēr precīzs laiks, kurā ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, katram pacientam nav zināms un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Pamatojoties uz vispārīgajiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz 2 reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

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

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Viatris 15 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu.

Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Viatris satur laktozi. šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes‑galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P‑gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu.)

Klīnisko datu ierobežotas pieejamības dēļ jāizvairās no dronedarona lietošanas vienlaicīgi ar rivaroksabanu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti‑faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P‑selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana Ctrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P‑gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P‑gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, Hep test) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rivaroxaban Viatris ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumā lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1.–21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg | 21 mēnesis |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 329 | Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVTārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS) | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, lietojot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi vai acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
|  | 3 256\*\* | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi | 42 mēneši |

\* Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

\*\* Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabana lietošanu, bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „ Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk). Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

**2. tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

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

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

\*\* Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo notikumu apkopošanai izmantota selektīva pieeja

\*\*\* Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

# Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ir apkopots 3. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10);

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10);

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000);

ļoti reti (< 1/10 000);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3. tabula: Visas** **nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumā pediatriskās populācijas pacientiem**

| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus) | Trombocitoze (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu)A, trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska |  | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | |
| Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipotensija, hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | |
| Deguna asiņošana, asins atklepošana |  |  | Eozinofilā pneimonija |  |
| **Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Smaganu asiņošana, kuņģa‑zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa‑zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumsA, caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenisA, paaugstināts GGT līmenisA | Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vienlaicīgu ALAT paaugstināšanos vai bez tā), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | |
| Nieze (iesk. retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta‑muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Sāpes ekstremitātēsA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment*) sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģijuB), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju) | Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | |
|  | Paaugstināts LDH līmenisA, paaugstināts lipāzes līmenisA, paaugstināts amilāzes līmenisA |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūcesA |  | Vaskulāra pseidoanerismaC |  |  |

A: novērots venozās trombembolijas (VTE) profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk aterotrombotisko notikumu profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences)

\* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Viatris lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var mainīties atkarībā no asiņošanas vietas, apjoma un asiņošanas un/vai anēmijas pakāpes (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas, tai skaitā patoloģisku vaginālo vai pastiprinātu menstruālo asiņošanu) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot Rivaroxaban Viatris, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindromu (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar

antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediatriskā populācija

*VTE ārstēšana un VTE recidīva profilakse*

Zāļu drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem ir veikts, pamatojoties uz datiem par drošumu, kas iegūti divos II fāzes un vienā III fāzes atklātos, aktīvi kontrolētos pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabana un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabana terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugošo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu.

Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskiem pacientiem biežāk ziņots par galvassāpēm (ļoti bieži, 16,7%), drudzi (ļoti bieži, 11,7%), deguna asiņošanu (ļoti bieži, 11,2%), vemšanu (ļoti bieži, 10,7%), tahikardiju (bieži, 1,5%), paaugstinātu bilirubīna līmeni (bieži, 1,5%) un paaugstinātu saistītā bilirubīna līmeni (retāk, 0,7). Pusaudzēm pēc menstruālās asiņošanas sākuma menorāģija novērota tikpat bieži kā pieaugušo populācijā – 6,6% (bieži). Klīniskajos pediatriskās populācijas pētījumos bieži (4,6%) ziņots par trombocitopēniju, kas novērota arī pieaugušo pacientu pēcreģistrācijas uzraudzībā. Pediatriskiem pacientiem zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, pamatā bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem pieaugušajiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. Lietojot par terapeitiskajām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 līdz 13 stundas pieaugušajiem. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem (popPK) ir īsāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piem., smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrumu aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r‑FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne‑klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabanu. Tāpat nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivēto II faktoru) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT – *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek. Koncentrācijai krītoties (8–16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18–30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.

Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek. Koncentrācijai krītoties (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) un Hep test ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti‑Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem PT (ar Neoplastin reaģentu), aPTT un anti‑Xa faktora pārbaudes (ar kalibrētu kvantitatīvo testu) liecina par ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā. Korelācija starp anti‑Xa un koncentrāciju plazmā ir lineāra ar slīpnes vērtību tuvu 1. Var novērot individuālu neatbilstību ar augstākām vai zemākām anti‑Xa vērtībām salīdzinājumā ar atbilstošo koncentrāciju plazmā. Nav nepieciešamības veikt regulāru koagulācijas rādītāju novērošanu ārstēšanas laikā ar rivaroksabanu. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus μg/l (skatīt informāciju par rivaroksabana koncentrāciju plazmā bērniem 13. tabulā 5.2. apakšpunktā). Izmantojot anti-Xa testu rivaroksabana koncentrācijas plazmā noteikšanai bērniem, jāņem vērā rezultātu zemākā robeža. Efektivitātes vai drošuma slieksnis nav noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

Pivotālā, dubultaklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Vidējais terapijas laiks bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9% pacientu ārstēšanā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Rivaroksabans bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne‑CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (riska attiecība (RA) 0,79; 95% TI, 0,66–0,96; p < 0,001 līdzvērtīgumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz *intention-to-treat* (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12% gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24% gadā) (riska attiecība 0,88; 95% TI, 0,74–1,03; p < 0,001 līdzvērtīgumam, p = 0,117 pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55% no laika (vidējais 58%; starpkvartiļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana efekts neatšķīrās centra TTR līmenī (*Time in Target*) INR diapazons bija 2,0–3,0) vienāda lieluma kvartīlēs (p = 0,74 mijiedarbībai). Augstākajā kvartīlē balstoties uz centru, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,74 (95% TI, 0,49–1,12).

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 5. tabulu).

**4. tabula: efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pētījuma populācija | ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 20 mg od (15 mg od pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Riska attiecība (95% TI) p vērtība, pārbaude uz pārākumu** |
| Insults un ne‑CNS sistēmiska embolija | 269  (2,12) | 306  (2,42) | 0,88 (0,74–1,03)  0,117 |
| Insults, ne‑CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve | 572  (4,51) | 609  (4,81) | 0,94 (0,84–1,05)  0,265 |
| Insults, ne‑CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts | 659  (5,24) | 709  (5,65) | 0,93 (0,83–1,03)  0,158 |
| Insults | 253  (1,99) | 281  (2,22) | 0,90 (0,76–1,07)  0,221 |
| Ne‑CNS sistēmiska embolija | 20  (0,16) | 27  (0,21) | 0,74 (0,42–1,32)  0,308 |
| Miokarda infarkts | 130  (1,02) | 142  (1,11) | 0,91 (0,72–1,16)  0,464 |

od: vienreiz dienā

**5. tabula: drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Pētījuma populācija | Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilācijua) | | | |
| **Ārstēšanas deva** | **20 mg rivaroksabans od (15 mg od pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Riska attiecība (95% TI) p vērtība** | |
| Masīva un klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 1 475 (14,91) | 1 449 (14,52) | 1,03 (0,96–1,11) 0,442 | |
| Masīva asiņošana | 395 (3,60) | 386 (3,45) | 1,04 (0,90–1,20) 0,576 | |
| Nāve asiņošanas dēļ\* | 27 (0,24) | 55 (0,48) | 0,50 (0,31–0,79) 0,003 | |
| Kritisku orgānu asiņošana\* | 91 (0,82) | 133 (1,18) | 0,69 (0,53–0,91) 0,007 | |
| Intrakraniāla asiņošana\* | 55 (0,49) | 84 (0,74) | 0,67 (0,47–0,93) 0,019 | |
| Hemoglobīna samazināšanās\* | 305 (2,77) | 254 (2,26) | 1,22 (1,03–1,44) 0,019 | |
| 2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai pilnasiņu transfūzija\* | 183 (1,65) | 149 (1,32) | 1,25 (1,01–1,55) 0,044 | |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 1 185 (11,80) | 1 151 (11,37) | 1,04 (0,96–1,13) 0,345 | |
| Jebkādas etioloģijas mirstība | 208 (1,87) | 250 (2,21) | 0,85 (0,70–1,02) 0,073 | |
| a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu  \* nomināli ticams  od: vienreiz dienā | | | |

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā trombembolijas gadījumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6785 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne-centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē klīniskajā praksē. XANTUS pētījumā CHADS2 un HAS-BLED vidējie rādītāji abi bija 2,0, salīdzinot ar ROCKET AF pētījumu, kurā CHADS2 un HAS-BLED bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Masīva asiņošana tika novērota 2,1 uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientgadiem.

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

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

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, multicentru pētījums (PIONEER AF-PCI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas slimības gadījumā, lai salīdzinātu divu rivaroksabana lietošanas shēmu un vienas KVA lietošanas shēmas drošumu. Pacienti tika iekļauti vienā no grupām 12 mēnešu terapijai attiecībā 1:1:1. Pacienti ar insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē tika izslēgti no pētījuma.

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y12 inhibitoriem. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā un DAPT (duāla antiagregantu terapija, tas ir, 75 mg klopidogrels [vai alternatīvi P2Y12 inhibitori] kopā ar acetilsalicilskābi [ASS] mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus, un pēc tam rivaroksabanu 15 mg (vai 10 mg devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) vienu reizi dienā kopā ar ASS mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6 vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar acetilsalicilskābi mazā devā lietošana.

Primārais drošuma kritērijs – klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi, tika novērots 109 (15,7%), 117 (16,6%) un 167 (24,0%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā (RA 0,59; 95% TI 0,47–0,76; p ˂ 0,001 un RA 0,63; 95% TI, 0,50–0,80; p ˂ 0,001 attiecīgi). Sekundārais kritērijs (kardiovaskulāru notikumu kopums, KV nāve, MI vai insults) tika novērots 41 (5,9%), 36 (5,1%) un 36 (5,2%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katra rivaroksabana lietošanas shēma uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu.

Galvenais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma noteikšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliski gadījumi) šajā populācijā ir ierobežoti.

*DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējas un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT, Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apvienotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

*Einstein PE* pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņema PE terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Terapijas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu (≥ 2,0). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

*Einstein Extension* pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus VTE terapiju atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

*Einstein DVT, PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne‑letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein Choice* tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne‑letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabanu 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p < 0,0001 (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47–0,95, nominālā p vērtība p = 0,027). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,932). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (95% TI: 0,35–1,35).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

**6. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 731** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 718** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1 (0,1%) | 0 |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |
| a) Rivaroksabans 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā  b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA  \* p < 0,0001 (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākums) | | |

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p = 0,0026 (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ((95% TI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,082). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (95% TI: 0,277–1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% (52/2405) ar RA 0,493 (95% TI: 0,308–0,789).

**7. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 419** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 413** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 50  (2,1%) | 44  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 23  (1,0%) | 20  (0,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 18  (0,7%) | 17  (0,7%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 0 | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 11  (0,5%) | 7  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 249  (10,3%) | 274  (11,4%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 26  (1,1%) | 52  (2,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

**8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopojuma analīze**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **8281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4150** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4131** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 86  (2,1%) | 95  (2,3%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 43  (1,0%) | 38  (0,9%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 32  (0,8%) | 45  (1,1%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (< 0,1%) | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 15  (0,4%) | 13  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 388  (9,4%) | 412  (10,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 40  (1,0%) | 72  (1,7%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **1 197 pacienti turpināja recidivējošas VTE ārstēšanu un profilaksi** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa) 6 vai 12 mēneši**  **N = 602** | **Placebo 6 vai 12 mēneši**  **N = 594** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 5 (0,8%) | 31 (5,2%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 1  (0,2%) | 1  (0,2%) |
| Masīva asiņošana | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\* p < 0,0001 (pārākums), RA: 0,185 (0,087–0,393)

*Einstein Choice* pētījumā (skatīt 10. tabulu) rivaroksabans 20 mg un 10 mg bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu. Galvenais drošuma iznākums (masīvi asiņošanas gadījumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma rivaroksabanu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **10. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*** | | | |
| **Pētījuma populācija** | **3 396 pacienti turpināja recidivējošas VTE profilaksi** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 20 mg od**  **N = 1 107** | **Rivaroksabans 10 mg od**  **N = 1 127** | **Acetilsalicilskābe 100 mg od**  **N = 1 131** |
| Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiļu diapazons] | 349 [189–362] dienas | 353 [190–362] dienas | 350 [186–362] dienas |
| Simptomātiska recidivējoša VTE | 17  (1,5%)\* | 13  (1,2%)\*\* | 50  (4,4%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 6  (0,5%) | 6  (0,5%) | 19  (1,7%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 9  (0,8%) | 8  (0,7%) | 30  (2,7%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 2  (0,2%) | 0 (0,0%) | 2  (0,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija | 19  (1,7%) | 18  (1,6%) | 56  (5,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 6  (0,5%) | 5  (0,4%) | 3  (0,3%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 30  (2,7%) | 22  (2,0%) | 20  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE vai masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums) | 23  (2,1%)+ | 17  (1,5%)++ | 53  (4,7%) |

od: vienreiz dienā

\* p < 0,001(pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā; RA = 0,34 (0,20–0,59)

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

+ rivaroksabans 20 mg od salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā; RA = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominālā)

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5%. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95% TI 0,40–1,50), 0,91 (95% TI 0,54–1,54) un 0,51 (95% TI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pediatriskā populācija

*VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskiem pacientiem*

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, multicentru pediatriskajos pētījumos, un 528 no tiem saņēma rivaroksabanu. Lietojot ķermeņa masai pielāgotas devas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika nodrošināta iedarbība, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, kas tika apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, multicentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatriskie pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE. Starp dalībniekiem bija 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā līdz < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE uzskatīja ar centrālo venozo katetru saistītu VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabana grupā un 37/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā), cerebrālo venozo un sinusu trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabana grupā un 43/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne‑CVC‑VTE; 171/335 pacienti rivaroksabana grupā un 85/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā). Visbiežāk sastopamā pētāmās trombozes izpausme bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija ne‑CVC‑VTE – 211 gadījumi (76,4%); bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un no 2 līdz < 6 gadiem tā bija CVST – attiecīgi 48 (47,5%) un 35 (50,7%) gadījumi; un bērniem vecumā līdz < 2 gadiem tā bija CVC-VTE, kas bija sastopama 37 gadījumos (68,5%). CVST rivaroksabana grupā nebija bērni < 6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabana grupā un 9 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā).

VTE provocējošus pastāvīgus, pārejošus vai vienlaicīgi pastāvīgus un pārejošus riska faktorus atklāja 438 (87,6%) bērniem.

Pacienti saņēma sākotnēju ārstēšanu ar NFH, mazmolekulāro heparīnu (MMH) vai fondaparinuksu terapeitiskās devās vismaz 5 dienas un tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu vai salīdzinošo terapiju (heparīnus, KVA) galvenajā pētījuma ārstēšanas periodā 3 mēnešu garumā (1 mēnesis bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE). Ja klīniski iespējams, galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Šajā brīdī pētījuma ietvaros saņemtā ārstēšana varēja tikt pārtraukta vai pēc pētnieka ieskatiem turpināta kopumā 12 mēnešus (bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC‑VTE līdz 3 mēnešiem).

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE. Primārais drošuma iznākums bija salikts – masīva asiņošana un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana (KBNMA). Visus efektivitātes un drošuma iznākumus centrāli izvērtēja neatkarīga komiteja, saglabājot maskētu ārstēšanas sadalījumu. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir apkopoti tālāk 11. un 12. tabulā.

Rivaroksabana grupā par recidivējošu VTE ziņoja 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais iznākums, masīva asiņošana un KBNMA, tika ziņots 10 no 329 pacientiem (3%) rivaroksabana grupā un 3 no 162 pacientiem (1,9%) salīdzinošās terapijas grupā. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabana grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabanu, trombotiskā bojājuma normalizāciju atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā novēroja 128 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 43 no 165 pacientiem. Šīs atrades pamatā bija līdzīgas visās vecuma grupās. 119 bērniem (36,2%) rivaroksabana grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

**11. tabula: efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās**

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

\*FAS = pilnas analīzes kopa (*full analysis set*), visi randomizācijā iekļautie bērni

**12. tabula: drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās**

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

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

Rivaroksabana efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatriskajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatriskajai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs – gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0–3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7%) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem pieaugušajiem.

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) ir 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80%–100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax.

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas uzsūkšanās dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66%. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39% salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu uzsūkšanos un augstu perorālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabana jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabana tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu.

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

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29% un Cmax samazināšanās par 56% salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

*Pediatriskā populācija*

Bērni saņēma rivaroksabana tableti vai iekšķīgi lietojamu suspensiju barošanas vai pārtikas uzņemšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabana uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas uzsūkšanās ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu uzsūkšanos saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar pārtiku. Rivaroksabana 15 mg tabletes jālieto barošanas laikā vai kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pieaugušajiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels, Vss ir apmēram 50 litri.

*Pediatriskā populācija*

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

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas pieaugušajiem sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP‑neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P‑gp (P‑glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

*Pediatriskā populācija*

Dati par rivaroksabana metabolismu specifiski bērniem nav pieejami. Nav pieejami arī FK dati par rivaroksabana intravenozu ievadīšanu bērniem. Aprēķinātais klīrenss (CL) saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas rivaroksabana lietošanas ir atkarīgs no ķermeņa masas, un tā raksturošanai var izmantot alometrisko vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda (t1/2) aprēķinātās ģeometriskās vidējās vērtības saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem samazinās jaunāka vecuma grupās, un iegūtās vērtības svārstās no 4,2 h pusaudžiem un aptuveni 3 h bērniem 2–12 gadu vecumā līdz attiecīgi 1,9 un 1,6 h bērniem 0,5–< 2 gadu un mazāk nekā 0,5 gadu vecumā.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm. Izpētes analīze neatklāja būtiskas rivaroksabana iedarbības atšķirības starp vīriešu un sieviešu dzimuma bērniem.

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažāda ķermeņa masas kategorijas*

Pieaugušajiem ķermeņa masas svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

Bērniem rivaroksabana deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabana iedarbību bērniem.

*Etniskās atšķirības*

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

Izpētes analīze neatklāja būtiskas etniskās atšķirības, pētot rivaroksabana iedarbību japāņu un ķīniešu izcelsmes bērniem, kā arī aziātu izcelsmes bērniem ārpus Japānas un Ķīnas, attiecīgi salīdzinot ar vispārējo pediatrisko populāciju.

*Aknu darbības traucējumi*

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* A) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* B) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabans ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

*Nieru darbības traucējumiem*

Pieaugušajiem tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroksabans jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem no 1 gada vecuma ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m2) nav pieejami.

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2–4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un 32 (6–239) μg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90% intervāls) vērtības pediatriskiem pacientiem ar akūtu VTE, lietojot ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, ar paraugu ņemšanas intervāliem, kas aptuveni parāda maksimālo un minimālo koncentrāciju devu starplaikā.

**13. tabula: statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība (90% intervāls)) par rivaroksabana līdzsvara koncentrāciju (μg/l) plazmā atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Laika intervāli** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **o.d.** | **N** | **12**–**<18 gadi** | **N** | **6**–**<12 gadi** |  |  |  |  |
| Pēc 2,5–4 h | 171 | 241,5  (105–484) | 24 | 229,7  (91,5–777) |  |  |  |  |
| Pēc 20–24 h | 151 | 20,6  (5,69–66,5) | 24 | 15,9  (3,42–45,5) |  |  |  |  |
| **b.i.d.** | **N** | **6**–**<12 gadi** | **N** | **2**–**<6 gadi** | **N** | **0,5**–**<2 gadi** |  |  |
| Pēc 2,5–4 h | 36 | 145,4  (46,0–343) | 38 | 171,8  (70,7–438) | 2 | n.a. |  |  |
| Pēc 10–16 h | 33 | 26,0  (7,99–94,9) | 37 | 22,2  (0,25–127) | 3 | 10,7  (n.a.–n.a.) |  |  |
| **t.i.d.** | **N** | **2**–**<6 gadi** | **N** | **No dzimšanas**–**<2 gadi** | **N** | **0,5**–**<2 gadi** | **N** | **No dzimšanas**–**<0,5 gadi** |
| Pēc 0,5–3 h | 5 | 164,7  (108–283) | 25 | 111,2  (22,9–320) | 13 | 114,3  (22,9–346) | 12 | 108,0  (19,2–320) |
| Pēc 7–8 h | 5 | 33,2  (18,7–99,7) | 23 | 18,7  (10,1–36,5) | 12 | 21,4  (10,5–65,6) | 11 | 16,1  (1,03–33,6) |

o.d.  = vienu reizi dienā, b.i.d.  = divas reizes dienā, t.i.d. = trīs reizes dienā, n.a. = nav aprēķināts

Statistikas aprēķiniem vērtības zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (*lower limit of quantification*, LLOQ) tika aizvietotas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 μg/l).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta  indikācijai insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija‑augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

Rivaroksabana iedarbību pārbaudīja žurku mazuļiem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas. Rezultāti uzrādīja asiņošanas (*periinsular haemorrhage*) pieaugumu, kas nav atkarīga no devas. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Rivaroxaban Viatris tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas: 180 dienas.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti 2 stundas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Rivaroxaban Viatris PVH/PVdH/alumīnija folijas blisteriepakojumi satur 14, 28, 30, 98 vai 100 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotajām tabletēm.

Baltas ABPE pudeles ar baltu necaurspīdīgu PP uzskrūvējumu vāciņu ar alumīnija indukcijas blīvējuma starpliku, kas satur 30, 98, 100 vai 250 apvalkotās tabletes.

Rivaroxaban Viatris

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroxaban Viatris tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Tūlīt pēc 15 mg vai 20 mg tablešu lietošanas nepieciešama enterālā barošana.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/026 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/027 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/028 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/029 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 42 tabletes

EU/1/21/1588/030 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

EU/1/21/1588/031 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/032 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/033 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/034 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/035 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 42 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/036 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/037 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/038 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/039 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/040 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/059 pudele (ABPE) 30 tabletes

EU/1/21/1588/063 pudele (ABPE) 250 tabletes

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 38,48 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU formA**

Apvalkotā tablete (tablete)

Sarkanbrūnas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 7,0 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„4”** otrā pusē.

**4. KlĪNISKĀ iNFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

*Pieaugušie*

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju un vienu vai vairākiem riska faktoriem, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju, vecumu ≥ 75 gadi, cukura diabētu, insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē.

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem. (Skatīt 4.4. apakšpunktu par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem.)

*Pediatriskā populācija*

Venozās trombembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem*

Ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, kas ir arī ieteicamā maksimālā deva.

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

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, pacientam Rivaroxaban Viatris jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t. i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izprovocētu DVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DVT vai PE, vai ar recidivējošu DVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama ilgstoša profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplicētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Viatris 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Viatris 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

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

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

Lai atbalstītu devas pāreju no 15 mg uz 20 mg pēc 21. lietošanas dienas, DVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

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

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

*VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem*

Ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc sākotnējas parenterālo antikoagulantu lietošanas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Deva bērniem un pusaudžiem tiek aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

* Ķermeņa masa no 50 kg:

ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.

* Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg:

ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Tā ir maksimālā dienas deva.

* Norādījumus pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg skatīt rivaroksabana piemērotāku zāļu formu zāļu aprakstā.

Nepieciešams regulāri pārbaudīt bērna ķermeņa masu un pārskatīt devu. Tas ir svarīgi terapeitiskās devas nodrošināšanai. Deva jāpielāgo, pamatojoties tikai uz ķermeņa masas izmaiņām.

Ārstēšana bērniem un pusaudžiem jāturpina vismaz 3 mēnešus. Ja tas ir klīniski nepieciešams, ārstēšanas ilgumu var pagarināt līdz 12 mēnešiem. Dati, kas apliecinātu devas samazināšanas lietderību bērniem pēc 6 mēnešus ilgas terapijas, nav pieejami. Ārstēšanas turpināšanas ieguvums/risks pēc 3 mēnešiem jāizvērtē individuāli, ņemot vērā trombozes recidīva risku pret asiņošanas risku.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta, izlaistā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, bet vienīgi tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, nepieciešams izlaist aizmirsto devu un nākamā deva jālieto nākamajā dienā kā parasti. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

* Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse,

KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Viatris terapija jāuzsāk, kad INR (*INR – International Normalised Ratio*) ir ≤ 3,0.

* DVT, PE terapija un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem:

KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Viatris terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir ≤ 2,5.

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Viatris, pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Rivaroxaban Viatris terapiju ar KVA, pastāv neatbilstošas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta atbilstoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Viatris var palielināt INR.

Ja pacientiem Rivaroxaban Viatris terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir ≥ 2,0. Terapijas nomainīšanas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Rivaroxaban Viatris, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Viatris devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Viatris lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti

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

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Viatris terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Pārtrauciet Rivaroxaban Viatris un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Viatris deva.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

*Pieaugušie*

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagi izteiktiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tādēļ Rivaroxaban Viatris šiem pacientiem jālieto, ievērojot piesardzību. Nav ieteicama lietošana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

* insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu);
* DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

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

*Pediatriskā populācija*

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

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskajiem pacientiem deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu.

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija*

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

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

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

*Pediatriskā populācija*

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta indikācijai insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju. Dati nav pieejami. Tāpēc bērniem līdz 18 gadu vecumam to nav ieteicams lietot citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi.

Lietošanas veids

*Pieaugušie*

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Viatris tabletes tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris 15 mg vai 20 mg apvalkotās tablešu lietošanas nekavējoties jāseko ēdienam.

Sasmalcinātās Rivaroxaban Viatris tabletes var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

*Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vairāk nekā 50 kg*

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientam jānorij tablete, uzdzerot šķidrumu. Turklāt tablete jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jālieto ar aptuveni 24 stundu starplaiku.

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

Tableti nedrīkst sadalīt, lai mēģinātu iegūt daļu no tabletes devas.

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto citas zāļu formas, piemēram, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav tūlīt pieejama un ir nepieciešams saņemt 15 mg vai 20 mg rivaroksabana, var tieši pirms lietošanas sasmalcināt 15 mg vai 20 mg tableti un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, lai tūlīt pēc tam lietotu iekšķīgi.

Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Viatris, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Viatris lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Ir maz datu par bērniem ar smadzeņu vēnu un sinusa trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms rivaroksabana terapijas un tās laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa‑zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

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

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Rivaroksabanu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (TAVR) operācija. Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka Rivaroxaban Viatris nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem anamnēzē ir insults/transitora išēmiska lēkme.

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

Rivaroxaban Viatris nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešana trombolīze vai plaušu embolektomija, jo Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastavīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Nav klīniskas pieredzes rivaroksabana 20 mg lietošanai šādos gadījumos.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā. Tomēr precīzs laiks, kurā ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, katram pacientam nav zināms un ir jāizvērtē salīdzinājumā ar diagnostiskās procedūras neatliekamību.

Pamatojoties uz vispārīgajiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz 2 reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

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

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Viatris 20 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Viatris satur laktozi. šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes‑galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P‑gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskatīta par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu.)

Klīnisko datu ierobežotas pieejamības dēļ jāizvairās no dronedarona lietošanas vienlaicīgi ar rivaroksabanu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti‑faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P‑selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana Ctrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P‑gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P‑gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, Hep test) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rivaroxaban Viatris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumā lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1.–21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg | 21 mēnesis |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 329 | Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, lietojot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi vai acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklodipīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
|  | 3 256\*\* | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi | 42 mēneši |

\* Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

\*\* Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabana lietošanu, bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „ Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk). Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

**2. tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

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

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

\*\* Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo notikumu apkopošanai izmantota selektīva pieeja

\*\*\* Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

# Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ir apkopots 3. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10);

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10);

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000);

ļoti reti (< 1/10 000);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3. tabula:** **visas** **nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumā pediatriskās populācijas pacientiem**

| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus) | Trombocitoze (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu)A, trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska |  | Anafilaktiskās reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | |
| Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipotensija, hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | |
| Deguna asiņošana, asins atklepošana |  |  | Eozinofilā pneimonija |  |
| **Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Smaganu asiņošana, kuņģa‑zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa‑zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumsA, caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenisA, paaugstināts GGT līmenisA | Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vienlaicīgu ALAT paaugstināšanos vai bez tās),  holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | |
| Nieze (iesk. retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiska epidermas nekolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta‑muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Sāpes ekstremitātēsA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment*) sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģijuB), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar  antikoagulantiem  saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju) | Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | |
|  | Paaugstināts LDH līmenisA, paaugstināts lipāzes līmenisA, paaugstināts amilāzes līmenisA |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūcesA |  | Vaskulāra pseidoaneirismaC |  |  |

A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušajiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas un recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk aterotrombotisko notikumu profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences)

\* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Viatris lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas, ieskaitot patoloģisku vaginālo vai pastiprinātu menstruālo asiņošanu) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi, ja tiek atzīti par piemērotiem, papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot Rivaroxaban Viatris, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindromu (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar

antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediatriskā populācija

*VTE ārstēšana un VTE recidīva profilakse*

Zāļu drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem ir veikts, pamatojoties uz datiem par drošumu, kas iegūti divos II fāzes un vienā III fāzes atklātos, aktīvi kontrolētos pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabana un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās visumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabana terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugošo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu.

Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskiem pacientiem biežāk ziņots par galvassāpēm (ļoti bieži, 16,7%), drudzi (ļoti bieži, 11,7%), deguna asiņošanu (ļoti bieži, 11,2%), vemšanu (ļoti bieži, 10,7%), tahikardiju (bieži, 1,5%), paaugstinātu bilirubīna līmeni (bieži, 1,5%) un paaugstinātu saistītā bilirubīna līmeni (retāk, 0,7%). Pusaudzēm pēc menstruālās asiņošanas sākuma menorāģija novērota tikpat bieži kā pieaugušo populācijā – 6,6% (bieži). Klīniskajos pediatriskās populācijas pētījumos bieži (4,6%) ziņots par trombocitopēniju, kas novērota arī pieaugušo pacientu pēcreģistrācijas uzraudzībā. Pediatriskiem pacientiem zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, pamatā bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem pieaugušajiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Dati par lietošanu bērniem ir ierobežoti. Lietojot par terapeitiskajām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu pieaugušajiem, taču dati par zāļu lietošanu bērniem devās, kas ir lielākas par terapeitiskajām, nav pieejami.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstā).

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 līdz 13 stundas pieaugušajiem. Bērniem noteiktais eliminācijas pusperiods saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem ir īsāks (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piem., smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrumu aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r‑FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabanu. Tāpat nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai (cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivēto II faktoru) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT – *prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 percentīlēs (Neoplastin) 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek. Koncentrācijai krītoties (8–16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18–30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.

Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā) lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek. Koncentrācijai krītoties (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas), 5/95 percentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT‑activated partial thromboplastin time) un Hep test ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti‑Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem PT (ar Neoplastin reaģentu), aPTT un anti‑Xa faktora pārbaudes (ar kalibrētu kvantitatīvo testu) liecina par ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā. Korelācija starp anti‑Xa un koncentrāciju plazmā ir lineāra ar slīpnes vērtību tuvu 1. Var novērot individuālu neatbilstību ar augstākām vai zemākām anti‑Xa vērtībām salīdzinājumā ar atbilstošo koncentrāciju plazmā. Nav nepieciešamības veikt regulāru koagulācijas rādītāju novērošanu rivaroksabana ārstēšanas laikā. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti-Xa faktora testus μg/l (skatīt informāciju par rivaroksabana koncentrāciju plazmā bērniem 13. tabulā 5.2. apakšpunktā). Izmantojot anti-Xa testu rivaroksabana koncentrācijas plazmā noteikšanai bērniem, jāņem vērā rezultātu zemākā robeža. Efektivitātes vai drošuma slieksnis nav noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

Pivotālā, dubultaklā ROCKET AF pētījumā 14 264 pacienti tika iekļauti vai nu grupā, kas lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min), vai arī grupā, kas lietoja varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0). Vidējais terapijas laiks bija 19 mēneši un kopējais terapijas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9% pacientu ārstēšanā saņēma acetilsalicilskābi un 11,4% – III grupas antiaritmiskos līdzekļus, tai skaitā amiodaronu.

Rivaroksabans bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne‑CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (riska attiecība (RA) 0,79; 95% TI, 0,66–0,96; p < 0,001 līdzvērtīgumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz *intention-to-treat* (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12% gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24% gadā) (riska attiecība 0,88; 95% TI, 0,74–1,03; p < 0,001 līdzvērtīgumam, p = 0,117 pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55% no laika (vidējais 58%; starpkvartiļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana efekts neatšķīrās centra TTR līmenī (*Time in Target* INR diapazons bija 2,0–3,0) vienāda lieluma kvartīlēs (p = 0,74 mijiedarbībai). Augstākajā kvartīlē balstoties uz centru, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,74 (95% TI, 0,49–1,12).

Galvenā drošuma iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 5. tabulu).

**4. tabula: efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pētījuma populācija | ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 20 mg od (15 mg od pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Riska attiecība (95% TI) p vērtība, pārbaude uz pārākumu** |
| Insults un ne‑CNS sistēmiska embolija | 269  (2,12) | 306  (2,42) | 0,88 (0,74–1,03)  0,117 |
| Insults, ne‑CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve | 572  (4,51) | 609  (4,81) | 0,94 (0,84–1,05)  0,265 |
| Insults, ne‑CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts | 659  (5,24) | 709  (5,65) | 0,93 (0,83–1,03)  0,158 |
| Insults | 253  (1,99) | 281  (2,22) | 0,90 (0,76–1,07)  0,221 |
| Ne‑CNS sistēmiska embolija | 20  (0,16) | 27  (0,21) | 0,74 (0,42–1,32)  0,308 |
| Miokarda infarkts | 130  (1,02) | 142  (1,11) | 0,91 (0,72–1,16)  0,464 |

od: vienreiz dienā

**5. tabula: drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Pētījuma populācija | Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilācijua) | | | |
| **Ārstēšanas deva** | **20 mg rivaroksabans od (15 mg od pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0)**  **Notikumu biežums (uz 100 pacientgadiem)** | **Riska attiecība (95% TI) p vērtība** |
| Masīva un klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 1 475 (14,91) | 1 449 (14,52) | 1,03 (0,96–1,11) 0,442 |
| Masīva asiņošana | 395 (3,60) | 386 (3,45) | 1,04 (0,90–1,20) 0,576 |
| Nāve asiņošanas dēļ\* | 27 (0,24) | 55 (0,48) | 0,50 (0,31–0,79) 0,003 |
| Kritisku orgānu asiņošana\* | 91 (0,82) | 133 (1,18) | 0,69 (0,53–0,91) 0,007 |
| Intrakraniāla asiņošana\* | 55 (0,49) | 84 (0,74) | 0,67 (0,47–0,93) 0,019 |
| Hemoglobīna samazināšanās\* | 305 (2,77) | 254 (2,26) | 1,22 (1,03–1,44) 0,019 |
| 2 vai vairāk vienību eritrocītu masas vai pilnasiņu transfūzija\* | 183 (1,65) | 149 (1,32) | 1,25 (1,01–1,55) 0,044 |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 1 185 (11,80) | 1 151 (11,37) | 1,04 (0,96–1,13) 0,345 |
| Jebkādas etioloģijas mirstība | 208 (1,87) | 250 (2,21) | 0,85 (0,70–1,02) 0,073 |

a) drošuma populācija, saņem ārstēšanu

\* nomināli ticams

od: vienreiz dienā

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu izvērtējumu, tai skaitā trombembolijas gadījumu un masīvas asiņošanas izvērtējumu. 6785 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne-centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē klīniskajā praksē. XANTUS pētījumā CHADS2 un HAS-BLED vidējie rādītāji abi bija 2,0, salīdzinot ar ROCKET AF pētījumu, kurā CHADS2 un HAS-BLED bija attiecīgi 3,5 un 2,8. Masīva asiņošana tika novērota 2,1 uz 100 pacientgadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientgadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientgadiem.

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

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

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, multicentru pētījums (PIONEER AF-PCI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas slimības gadījumā, lai salīdzinātu divu rivaroksabana lietošanas shēmu un vienas KVA lietošanas shēmas drošumu. Pacienti tika iekļauti vienā no grupām 12 mēnešu terapijai attiecībā 1:1:1. Pacienti ar insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi anamnēzē tika izslēgti no pētījuma.

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabana vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y12 inhibitoriem. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabana divas reizes dienā un DAPT (duāla antiagregantu terapija, tas ir, 75 mg klopidogrels [vai alternatīvi P2Y12 inhibitori] kopā ar ASS mazā devā, lietojot 1, 6 vai 12 mēnešus, un pēc tam rivaroksabanu 15 mg (vai 10 mg devas pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) vienu reizi dienā kopā ar ASS mazā devā. 3. grupa saņēma pielāgotu KVA un DAPT devu 1, 6 vai 12 mēnešus, kam sekoja pielāgotas devas KVA kopā ar acetilsalicilskābi mazā devā lietošana.

Primārais drošuma kritērijs – klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi tika novērots 109 (15,7%), 117 (16,6%) un 167 (24,0%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā (RA 0,59; 95% TI 0,47–0,76; p ˂ 0,001 un RA 0,63; 95% TI 0,50–0,80; p ˂ 0,001 attiecīgi). Sekundārais kritērijs (kardiovaskulāru notikumu kopums, KV nāve, MI vai insults) tika novērots 41 (5,9%), 36 (5,1%) un 36 (5,2%) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katra rivaroksabana lietošanas shēma uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PCI ar stenta ievietošanu.

Galvenais PIONEER AF-PCI mērķis bija drošuma noteikšana. Dati par efektivitāti (tai skaitā tromboemboliski gadījumi) šajā populācijā ir ierobežoti.

*DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējas un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT, Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apkopotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 un 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

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

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu (≥ 2,0). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

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

*Einstein DVT, PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne‑letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein Choice* tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne‑letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabanu 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p < 0,0001 (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47–0,95, nominālā p vērtība p = 0,027). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,932). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (95% TI: 0,35–1,35).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

**6. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 731** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 718** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (0,1%) | 0 |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

\* p < 0,0001 (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākums)

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p = 0,0026 (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ((95% TI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,082). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (95% TI: 0,277–1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% (52/2405) ar RA 0,493 (95% TI: 0,308–0,789).

**7. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 419** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2 413** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 50  (2,1%) | 44  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 23  (1,0%) | 20  (0,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 18  (0,7%) | 17  (0,7%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 0 | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 11  (0,5%) | 7  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 249  (10,3%) | 274  (11,4%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 26  (1,1%) | 52  (2,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

**8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopotā analīze**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4 150** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4 131** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 86  (2,1%) | 95  (2,3%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 43  (1,0%) | 38  (0,9%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 32  (0,8%) | 45  (1,1%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (< 0,1%) | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 15  (0,4%) | 13  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 388  (9,4%) | 412  (10,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 40  (1,0%) | 72  (1,7%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **1 197 pacienti turpināja recidivējošas VTE ārstēšanu un profilaksi** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa) 6 vai 12 mēneši**  **N = 602** | **Placebo 6 vai 12 mēneši**  **N = 594** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 5 (0,8%) | 31 (5,2%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\* p < 0,0001 (pārākums), RA: 0,185 (0,087–0,393)

*Einstein Choice* pētījumā (skatīt 10. tabulu) rivaroksabans 20 mg un 10 mg bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu. Galvenais drošuma iznākums (masīvas asiņošanas notikumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma rivaroksabanu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **10. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*** | | | |
| **Pētījuma populācija** | **3 396 pacienti turpināja recidivējošas VTE profilaksi** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 20 mg od**  **N = 1 107** | **Rivaroksabans 10 mg od**  **N = 1 127** | **Acetilsalicilskābe 100 mg od**  **N = 1 131** |
| Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiļu diapazons] | 349 [189–362] dienas | 353 [190–362] dienas | 350 [186–362] dienas |
| Simptomātiska recidivējoša VTE | 17 (1,5%)\* | 13 (1,2%)\*\* | 50 (4,4%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 6 (0,5%) | 6 (0,5%) | 19 (1,7%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 9 (0,8%) | 8 (0,7%) | 30 (2,7%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 2 (0,2%) | 0 (0,0%) | 2 (0,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 30 (2,7%) | 22 (2,0%) | 20 (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE vai masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums) | 23 (2,1%)+ | 17 (1,5%)++ | 53 (4,7%) |

od: vienreiz dienā

\*  p < 0,001(pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā; RA = 0,34 (0,20–0,59)

\*\* p < 0,001 (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu riezi dienā salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā; RA = 0,26 (0,14–0,47)

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

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

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju klīniskajā praksē. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5%. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95% TI 0,40–1,50), 0,91 (95% TI 0,54–1,54) un 0,51 (95% TI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pediatriskā populācija

*VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskiem pacientiem*

Kopumā 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE piedalījās sešos atklātos, multicentru pediatriskajos pētījumos, un 528 no tiem saņēma rivaroksabanu. III fāzes pētījumā pacienta ķermeņa masai pielāgotā devā, lietojot no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un nodrošinot iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, multicentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatriskie pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam) ar apstiprinātu akūtu VTE. Starp dalībniekiem bija 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā no 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā līdz < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE uzskatīja ar centrālo venozo katetru saistītu VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabana grupā un 37/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā), cerebrālo venozo un sinusu trombozi (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabana grupā un 43/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā) un visas pārējās VTE, ieskaitot DVT un PE (ne‑CVC‑VTE; 171/335 pacienti rivaroksabana grupā un 85/165 pacienti salīdzinošās terapijas grupā). Visbiežāk sastopamā pētāmās trombozes izpausme bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija ne‑CVC‑VTE – 211 gadījumi (76,4%); bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un no 2 līdz < 6 gadiem tā bija CVST – attiecīgi 48 (47,5%) un 35 (50,7%) gadījumi; un bērniem vecumā līdz < 2 gadiem tā bija CVC-VTE, kas bija sastopama 37 gadījumos (68,5%). CVST rivaroksabana grupā nebija bērni < 6 mēnešiem. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabana grupā un 9 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā).

VTE provocējošus pastāvīgus, pārejošus vai vienlaikus pastāvīgus un pārejošus riska faktorus atklāja 438 (87,6%) bērniem.

Pacienti saņēma sākotnēju ārstēšanu ar NFH, mazmolekulāro heparīnu (MMH) vai fondaparinuksu terapeitiskās devās vismaz 5 dienas un tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu vai salīdzinošo terapiju (heparīnus, KVA) galvenajā pētījuma ārstēšanas periodā 3 mēnešu garumā (1 mēnesis bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC-VTE). Ja iespējams, galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Šajā brīdī pētījuma ietvaros saņemtā ārstēšana varēja tikt pārtraukta vai pēc pētnieka ieskatiem turpināta kopumā 12 mēnešus (bērniem vecumā līdz < 2 gadiem ar CVC‑VTE līdz 3 mēnešiem).

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE. Primārais drošuma iznākums bija salikts – masīva asiņošana un klīniski būtiska ne-masīva asiņošana (KBNMA). Visus efektivitātes un drošuma iznākumus centrāli izvērtēja neatkarīga komiteja, saglabājot maskētu ārstēšanas sadalījumu. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir apkopoti zemāk 11. un 12. tabulā.

Rivaroksabana grupā par recidivējošu VTE ziņoja 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais iznākums, masīva asiņošana un KBNMA, tika ziņots 10 no 329 pacientiem (3%) rivaroksabana grupā un 3 no 162 pacientiem (1,9%) salīdzinošās terapijas grupā. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabana grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinošās terapijas grupā. Lietojot rivaroksabanu, trombotiskā bojājuma normalizāciju atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā novēroja 128 no 335 pacientiem, bet salīdzinošās terapijas grupā – 43 no 165 pacientiem. Šīs atrades pamatā bija līdzīgas visās vecuma grupās. 119 bērniem (36,2%) rivaroksabana grupā un 45 bērniem (27,8%) salīdzinošās terapijas grupā novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

**11. tabula: efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās**

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

\* FAS = pilnas analīzes kopa (*full analysis set*), visi randomizācijā iekļautie bērni

**12. tabula: drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās**

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

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

Rivaroksabana efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatriskajai populācijai un DVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatriskajai populācijai salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs – gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0–3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7%) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem par pieaugušajiem.

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) ir 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un orālā biopieejamība ir augsta (80%–100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax.

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas uzsūkšanās dēļ tika konstatēta orālā biopieejamība 66%. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39% salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu uzsūkšanos un augstu orālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabana jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabana tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu.

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

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29% un Cmax samazināšanās par 56% salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

*Pediatriskā populācija*

Bērni saņēma rivaroksabana tableti vai iekšķīgi lietojamu suspensiju barošanas vai pārtikas uzņemšanas laikā vai drīz pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, bērniem raksturīga ātra rivaroksabana uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai lietojot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas uzsūkšanās ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu uzsūkšanos saistībā ar lielākām zāļu devām pat pēc lietošanas kopā ar pārtiku.

Rivaroksabana 20 mg tabletes jālieto barošanas laikā vai kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pieaugušajiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels, Vss ir apmēram 50 litri.

*Pediatriskā populācija*

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

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas pieaugušajiem sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP‑neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P‑gp (P‑glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).

Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

*Pediatriskā populācija*

Dati par rivaroksabana metabolismu specifiski bērniem nav pieejami. Nav pieejami arī FK dati par rivaroksabana intravenozu ievadīšanu bērniem. Aprēķinātais klīrenss (CL) saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas rivaroksabana lietošanas ir atkarīgs no ķermeņa masas, un tā raksturošanai var izmantot alometrisko vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda (t1/2) aprēķinātās ģeometriskās vidējās vērtības saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem samazinās jaunāka vecuma grupās, un iegūtās vērtības svārstās no 4,2 h pusaudžiem un aptuveni 3 h bērniem 2–12 gadu vecumā līdz attiecīgi 1,9 un 1,6 h bērniem 0,5–< 2 gadu un mazāk nekā 0,5 gadu vecumā.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm. Izpētes analīze neatklāja būtiskas rivaroksabana iedarbības atšķirības starp vīriešu un sieviešu dzimuma bērniem.

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažāda ķermeņa masas kategorijas*

Pieaugušajiem ķermeņa masas svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

Bērniem rivaroksabana deva tiek noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu. Izpētes analīze neatklāja būtisku samazinātas ķermeņa masas vai aptaukošanās ietekmi uz rivaroksabana iedarbību bērniem.

*Etniskās atšķirības*

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

Izpētes analīze neatklāja būtiskas etniskās atšķirības, pētot rivaroksabana iedarbību japāņu un ķīniešu izcelsmes bērniem, kā arī aziātu izcelsmes bērniem ārpus Japānas un Ķīnas, attiecīgi salīdzinot ar vispārējo pediatrisko populāciju.

*Aknu darbības traucējumi*

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* A) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* B) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabans ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

*Nieru darbības traucējumi*

Pieaugušajiem tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroksabans jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem no 1 gada vecuma ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m2) nav pieejami

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2–4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un 32 (6–239) μg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90% intervāls) vērtības pediatriskiem pacientiem ar akūtu VTE, lietojot ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabana devu, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, ar paraugu ņemšanas intervāliem, kas aptuveni parāda maksimālo un minimālo koncentrāciju devu starplaikā.

**13. tabula: statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība (90% intervāls)) par rivaroksabana līdzsvara koncentrāciju (μg/l) plazmā atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Laika intervāli** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **o.d.** | **N** | **12**–**<18 gadi** | **N** | **6**–**<12 gadi** |  |  |  |  |
| Pēc 2,5–4 h | 171 | 241,5  (105–484) | 24 | 229,7  (91,5–777) |  |  |  |  |
| Pēc 20–24 h | 151 | 20,6  (5,69–66,5) | 24 | 15,9  (3,42–45,5) |  |  |  |  |
| **b.i.d.** | **N** | **6**–**<12 gadi** | **N** | **2**–**<6 gadi** | **N** | **0,5**–**<2 gadi** |  |  |
| Pēc 2,5–4 h | 36 | 145,4  (46,0–343) | 38 | 171,8  (70,7–438) | 2 | n.a. |  |  |
| Pēc 10–16 h | 33 | 26,0  (7,99–94,9) | 37 | 22,2  (0,25–127) | 3 | 10,7  (n.a.–n.a.) |  |  |
| **t.i.d.** | **N** | **2**–**<6 gadi** | **N** | **No dzimšanas**–**<2 gadi** | **N** | **0,5**–**<2 gadi** | **N** | **No dzimšanas**–**<0,5 gadi** |
| Pēc 0,5–3 h | 5 | 164,7  (108–283) | 25 | 111,2  (22,9–320) | 13 | 114,3  (22,9–346) | 12 | 108,0  (19,2–320) |
| Pēc 7–8 h | 5 | 33,2  (18,7–99,7) | 23 | 18,7  (10,1–36,5) | 12 | 21,4  (10,5–65,6) | 11 | 16,1  (1,03–33,6) |

o.d. = vienu reizi dienā, b.i.d. = divas reizes dienā, t.i.d. = trīs reizes dienā, n.a. = nav aprēķināts

Statistikas aprēķiniem vērtības zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas (*lower limit of quantification*, LLOQ) tika aizvietotas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 μg/l).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta indikācijai insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija‑augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

Rivaroksabana iedarbību pārbaudīja žurku mazuļiem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas. Rezultāti uzrādīja asiņošanas (*periinsular haemorrhage*) pieaugumu, kas nav atkarīga no devas. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas: 180 dienas.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti 2 stundas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVdH/alumīnija folijas blisteriepakojumi satur 14, 28, 30, 98 vai 100 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotajām tabeletām vai kalendārais iepakojums ar 14, 28 vai 98 apvalkotajām tabletēm.

Baltas ABPE pudeles ar baltu necaurspīdīgu PP uzskrūvējumu vāciņu ar alumīnija indukcijas blīvējuma starpliku, kas satur 30, 98, 100 vai 250 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroxaban Viatris tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Tūlīt pēc 15 mg vai 20 mg tablešu lietošanas nepieciešama enterālā barošana.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/041 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/042 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/043 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/044 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

EU/1/21/1588/045 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/046 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/047 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/048 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/049 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/050 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 90 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/051 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/052 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/053 Pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/054 Pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/060 Pudele (ABPE) 30 tabletes

EU/1/21/1588/064 Pudele (ABPE) 250 tabletes

EU/1/21/1588/056 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/057 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/058 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

Terapijas uzsākšanas iepakojums

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 15 mg apvalkotā tablete satur 28,86 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 38,48 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU formA**

Apvalkotā tablete (tablete)

Sārtas vai ķieģeļsarkanas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 6,4 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„3”** otrā pusē.

Sarkanbrūnas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 7,0 mm) ar **„RX”** iespiedumu vienā tabletes pusē un **„4”** otrā pusē.

**4. KlĪNISKĀ iNFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktā par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Ieteicamā akūtas DVT vai PE sākotnējās terapijas deva ir 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas, pēc tam ilgstoši turpinot lietot 20 mg vienu reizi dienā recidivējošas DVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisa nozīmīgi pārejoši riska faktori (t. i., nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izprovocētu DVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DVT vai PE, vai ar recidivējošu DVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama paildzināta profilaktiska recidivējoša DVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplicētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Viatris 10 mg vienu reizi dienā, novēro DVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Viatris 20 mg lietošana vienu reizi dienā.

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

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

Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām paredzēts pacientiem, kuriem tiek mainīta deva no 15 mg divas reizes dienā uz 20 mg vienu reizi dienā, sākot no 22. terapijas dienas (skatīt 6.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuras gadījumā pieņemts lēmums par 15 mg vienu reizi dienā lietošanu, sākot no 22. terapijas dienas, ir pieejams cits iepakojuma lielums, kas satur tikai 15 mg apvalkotās tabletes (lūdzam skatīt devu rekomendācijas apakšpunktā „Īpašas pacientu grupas”).

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

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

*K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, kuri saņem DVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Viatris terapija jāuzsāk, tiklīdz starptautiskais standartizētais koeficients (INR) (*INR – International Normalised Ratio)* ir ≤ 2,5.

Pacientiem nomainot KVA terapiju ar Rivaroxaban Viatris, pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas INR vērtības būs kļūdaini augstas. INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tādēļ to nevajadzētu izmantot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Nomainot Rivaroxaban Viatris terapiju ar KVA, pastāv neatbilstošas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta atbilstoša antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Viatris var palielināt INR.

Ja pacientiem Rivaroxaban Viatris terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir ≥ 2,0. Terapijas nomainīšanas perioda pirmajās divās dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzei. Laika periodā, kurā pacienti saņem gan Rivaroxaban Viatris, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Viatris devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Viatris lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

*Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Rivaroxaban Viatris*

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Viatris lietošana 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zemas molekulārās masas heparīnu) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

*Rivaroxaban Viatris nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem*

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Viatris deva.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

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

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem jāievēro šādas devu rekomendācijas:

* DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg uz 15 mg vienu reizi dienā, ja novērtētais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu balstīts uz FK modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā izpētē (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas piemērošana nav nepieciešama.

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

*Aknu darbības traucējumi*

Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Ķermeņa masa*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Dzimums*

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojumu nedrīkst lietot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, jo tas ir īpaši paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai un nav piemērots lietošanai bērniem.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Tablešu sasmalcināšana*

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Viatris tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris 15 mg vai 20 mg apvalkoto tablešu lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam.

Sasmalcinātās Rivaroxaban Viatris tabletes var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

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

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

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Viatris, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Viatris lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jebkādas neskaidras izcelsmes hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā nepieciešams noteikt asiņošanas vietu.

Lai gan rivaroksabana terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabana līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabana iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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

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

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Viatris lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un pozakonazols) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P‑gp inhibitori un tāpēc var paaugstināt rivaroksabana koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa‑zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi asiņošanas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiski līdzekļi, rivaroksabans nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, tiem, kuriem ir:

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

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaikus var būt lielāks asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums ir jāsalīdzina ar asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi, kas atkarīgs no audzēja atrašanās vietas, antineoplastiskās terapijas un slimības stadijas. Audzēji kuņģa-zarnu traktā vai uroģenitālajā traktā rivaroksabana terapijas laikā ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar vārstuļu protēzēm

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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

Rivaroxaban Viatris nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešana trombolīze vai plaušu embolektomija, jo Rivaroxaban Viatris drošuma un efektivitāte šajās klīniskajās situācijās nav pētīta.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Pacientiem, kuri saņem antitrombotiskus līdzekļus trombembolisku komplikāciju profilaksei un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, ir risks izveidoties epidurālai vai spinālai hematomai, kas varētu izraisīt ilglaicīgu vai paliekošu paralīzi. Risks var būt paaugstināts, ja pēc operācijas lieto pastāvīgus epidurālos katetrus vai vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var paaugstināt arī traumatiska vai atkārtota epidurāla vai spināla punkcija. Pacienti bieži jānovēro, vai nav manāmas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomi (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa funkcijas traucējumi). Ja atklāts neiroloģisks bojājums, nepieciešams steidzami noteikt diagnozi un sākt ārstēšanu. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver iespējamo ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem vai saņems antikoagulantus trombotisku notikumu profilaksei. Nav klīniskās pieredzes par rivaroksabana 15 mg vai 20 mg lietošanu šādos gadījumos.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem rivaroksabanu un kuriem veikta neiroaksiāla anestēzija (epidurāla/spināla) vai spināla punkcija, jāņem vērā rivaroksabana farmakokinētiskie rādītāji. Epidurāla katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālu punkciju ir labāk veikt zema rivaroksabana antikoagulatīvā efekta laikā. Tomēr precīzs laiks, kurā ir pietiekami zems antikoagulatīvais efekts, katram pacientam nav zināms.

Pamatojoties uz vispārīgajiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, kur eliminācijas pusperiods ir vismaz 2 reizes ilgāks, pēc pēdējās rivaroksabana lietošanas reizes ir jāpaiet vismaz 18 stundām gados jaunākiem pacientiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem, lai izņemtu epidurālo katetru (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pēc katetra izņemšanas ir jāpaiet vismaz 6 stundām, lai varētu lietot nākošo rivaroksabana devu.

Traumatiskas punkcijas gadījumā rivaroksabana lietošana jāatliek uz 24 stundām.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Rivaroxaban Viatris 15 mg/20 mg lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un pamatojoties uz ārsta klīnisko slēdzienu. Ja procedūru nevar atlikt, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks salīdzinājumā ar manipulācijas neatliekamību.

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

Gados vecāki pacienti

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

Dermatoloģiskas reakcijas

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

Informācija par palīgvielām

Rivaroxaban Viatris satur laktozi. šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes‑galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CYP3A4 un P‑gp inhibitori

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

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

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P‑gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar eritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksobana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un Cmax pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna efekts ir papildus faktors nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), ko uzskata par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā Cmax pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu.)

Klīnisko datu ierobežotas pieejamības dēļ jāizvairās no dronedarona lietošanas vienlaicīgi ar rivaroksabanu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg viena deva) un rivaroksabana (10 mg viena deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti‑faktora aktivitāti, neietekmējot recēšanas testus (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabana farmakokinētiskās īpašības.

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

Klopidogrels (300 mg sākuma deva un vēlāk 75 mg uzturošā deva) neuzrādīja farmakokinētisku mijiedarbību ar rivaroksabanu (15 mg), bet pacientu apakšgrupā tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nekorelēja ar trombocītu agregāciju, P‑selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

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

SSRI/SNRI

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

Varfarīns

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

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

Ja vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana Ctrough laikā (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana lietošanas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

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

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Lietojot rivaroksabanu vienlaicīgi ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P‑gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P‑gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors), netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība. Rivaroksabans arī neinhibē un neinducē nozīmīgas CYP izoformas kā CYP3A4.

Laboratorijas rādītāji

Kā jau bija gaidāms, rivaroksabana darbība ietekmē recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, Hep test) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroxaban Viatris drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Viatris ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rivaroxaban Viatris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nevēlamās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Kopumā 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatriskie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumā lietoja rivaroksabanu.

**1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatriskās populācijas pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums**

| **Indikācija** | **Pacientu skaits\*** | **Kopējā dienas deva** | **Maksimālais ārstēšanas ilgums** |
| --- | --- | --- | --- |
| Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija | 6 097 | 10 mg | 39 dienas |
| VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem | 3 997 | 10 mg | 39 dienas |
| Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu trombembolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse | 6 790 | 1.–21. diena: 30 mg  22. diena un turpmāk: 20 mg  Pēc vismaz 6 mēnešiem: 10 mg vai 20 mg | 21 mēnesis |
| VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem vecumā līdz 18 gadiem pēc sākotnējās standarta antikoagulantu terapijas | 329 | Pacienta ķermeņa masai pielāgota deva, lai nodrošinātu iedarbību, kas atbilst 20 mg rivaroksabana lietošanai pieaugušajiem vienu reizi dienā DVT ārstēšanai | 12 mēneši |
| Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju | 7 750 | 20 mg | 41 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc akūta koronāra sindroma (AKS) | 10 225 | 5 mg vai 10 mg attiecīgi, kopā ar acetilsalicilskābi vai acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu | 31 mēnesis |
| Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS | 18 244 | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi vai tikai 10 mg | 47 mēneši |
|  | 3 256\*\* | 5 mg kopā ar acetilsalicilskābi | 42 mēneši |

\* Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

\*\* Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk saistībā ar rivaroksabana lietošanu, bija asiņošana (2. tabula) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” tālāk). Asiņošanas veidi, par kuriem ziņots visbiežāk, bija deguna asiņošana (4,5%) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8%).

**2. tabula: asiņošanas\* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti**

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

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

\*\* Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo notikumu apkopošanai izmantota selektīva pieeja

\*\*\* Nevēlamo notikumu apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

# Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ir apkopots 3. tabulā tālāk, atbilstoši orgānu sistēmu klasei (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži (≥ 1/10);

bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10);

retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100);

reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000);

ļoti reti (< 1/10 000);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3. tabula:** **visas** **nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā\*, divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumā pediatriskās populācijas pacientiem**

| **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus) | Trombocitoze (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu)A, trombocitopēnija |  |  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | | | | |
|  | Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska |  | Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Reibonis, galvassāpes | Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, ģībonis |  |  |  |
| **Acu bojājumi** | | | | | |
| Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā) |  |  |  |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | | | | |
|  | Tahikardija |  |  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Hipotensija, hematoma |  |  |  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | | | | |
| Deguna asiņošana, asins atklepošana |  |  | Eozinofilā pneimonija |  |
| **Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi** | | | | | |
| Smaganu asiņošana, kuņģa‑zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa‑zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumsA, caureja, vemšanaA | Sausums mutē |  |  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenisA, paaugstināts GGT līmenisA | Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vienlaicīgu ALAT paaugstināšanos vai bez tā), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums) |  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | | | | |
| Nieze (iesk. retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdumi ādā un zemādā | Nātrene |  | Stīvensa-Džonsona sindroms/ toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms |  |
| **Skeleta‑muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | | |
| Sāpes ekstremitātēsA | Hemartroze | Asinsizplūdums muskulī |  | Sekundārs ilgstošas saspiešanas (*compartment*) sindroms pēc asiņošanas |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | | |
| Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģijuB), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) |  |  |  | Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar  antikoagulantiem  saistīta nefropātija |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | | | | |
| DrudzisA, perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju) | Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu) | Lokalizēta tūskaA |  |  |
| **Izmeklējumi** | | | | | |
|  | Paaugstināts LDH līmenisA, paaugstināts lipāzes līmenisA, paaugstināts amilāzes līmenisA |  |  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | | | | | |
| Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūcesA |  | Vaskulāra pseidoanerismaC |  |  |

A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija

B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi

C: novērots retāk aterotrombotisko notikumu profilakses gadījumos un MI pacientiem pēc AKS (pēc perkutānas koronāras intervences)

\* Atsevišķos III fāzes pētījumos nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ Rivaroxaban Viatris lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var mainīties atkarībā no asiņošanas vietas, apjoma un asiņošanas un/vai anēmijas pakāpes (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādejādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu un kvantificēt atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Lietojot Rivaroxaban Viatris, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindromu (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas vai ar

antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkuram pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju „Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot par terapeitiskajām lielākas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās uzsūkšanās dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērš turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju.

Ir pieejams specifisks atgriezenisks līdzeklis, kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto rivaroksabanu, attīstās asiņošana, nākamās rivaroksabana devas ievade jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabana eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piem., smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidrumu aizvietošanu un hemodinamikas uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas, atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoru darbības neitralizētāja (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulācijas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r‑FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jātitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronskābes un aprotinīna lietošanu cilvēkiem, kuras saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabans ir augsti selektīvs, tiešais Xa faktora inhibitors ar perorālu biopieejamību. Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins koagulācijas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, bloķējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabans neinhibē trombīnu (aktivēto II faktoru) un tā ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT‑*prothrombin time*) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams.

Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 17 līdz 32 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek. Koncentrācijai krītoties (8–16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentīlēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 24 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18–30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 20 sek.

Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentīlēs (Neoplastin) 1–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek. Koncentrācijai krītoties (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentīlēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabana farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22), tika novērtēti vienreizējas devas (50 SV/kg) divu dažādu PKK tipu efekti – 3 faktoru PKK (II, IX un X faktors) un 4 faktoru PKK (II, VII, IX un X faktors). Ar 3 faktoru PKK Neoplastin vidējais PT tika samazināts par apmēram 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar apmēram 3,5 sekunžu samazināšanos, ko novēroja ar 4 faktoru PKK. Savukārt 3 faktoru PKK bija izteiktāks un daudz ātrāks vispārējais efekts pret atgriezeniskām izmaiņām endogenā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT‑*activated partial thromboplastin time*) un Hep test ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana. Tomēr klīnisku indikāciju gadījumā rivaroksabana koncentrāciju var noteikt, izmantojot kalibrētus kvantitatīvos anti‑Xa faktora testus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse*

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējas un ilgstošas akūtas DVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

Četros randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT, Einstein PE*, *Einstein Extension* un *Einstein Choice*) tika iekļauti vairāk nekā 12 800 pacienti un papildus tika veikta *Einstein DVT* un *Einstein PE* pētījumu iepriekš definēta apvienotā analīze. Kopējais kombinētās terapijas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

*Einstein DVT* pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena.

Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

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

Akūtas PE sākotnējai terapijai trīs nedēļas tika lietots 15 mg rivaroksabana 2 reizes dienā. Tam sekoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu (≥ 2,0). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

*Einstein Extension* pētījumā 1 197 pacientiem ar DVT vai PE tika pētīta recidivējošas DVT un PE profilakse. Ārstēšanas ilgums bija vēl papildus 6 vai 12 mēneši pacientiem, kas bija beiguši 6 līdz 12 mēnešus VTE terapiju atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. 20 mg rivaroksabanu vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

*Einstein DVT, PE* un *Extension* pētījumos izmantoja vienādus iepriekš definētus primāros un sekundāros efektivitātes iznākumus. Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs. Sekundārais efektivitātes iznākums bija definēts kā recidivējošas DVT, ne‑letālas PE un jebkādas etioloģijas mirstības saliktais kritērijs.

*Einstein Choice* tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne‑letālu simptomātisku recidivējošu DVT vai PE. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija nepieciešama ilgstoša antikoagulantu lietošana terapeitiskās devās. Ārstēšanas ilgums bija maksimāli 12 mēneši, atkarībā no individuālā randomizācijas datuma (mediāna: 351 diena). Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabanu 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes iznākums bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT vai letālas vai ne‑letālas PE saliktais kritērijs.

*Einstein DVT* pētījumā (skatīt 4. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p < 0,0001 (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākuma tests)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) bija augstāks rivaroksabana grupā, riska attiecība 0,67 ((95% TI: 0,47–0,95, nominālā p vērtība p = 0,027). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 60,3% laika vidējam 189 dienu terapijas ilgumam un 55,4%, 60,1% un 62,8% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,932). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RArivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (95% TI: 0,35–1,35).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

**4. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 731** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 1 718** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (0,1%) | 0 |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

\* p < 0,0001 (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); RA: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākums)

*Einstein PE* pētījumā (skatīt 5. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu (p = 0,0026 (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar RA 0,849 ((95% TI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR lielums bija terapeitiskā diapazona robežās ar vidēji 63% laika vidējam 215 dienu terapijas ilgumam un 57%, 62% un 65% laika attiecīgi grupās ar paredzēto terapijas ilgumu 3, 6 un 12 mēneši. Enoksaparīna/KVA grupā nebija acīmredzama saistība starp vidējo centrālo TTR līmeni (ar *Time in Target* INR diapazonu 2,0–3,0) vienādi lielās tercīlēs un recidivējošas VTE biežumu (p = 0,082). Augstākajā tercīlē salīdzinot ar centru RA rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (95% TI: 0,277–1,484).

Primārā drošuma iznākuma (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija nedaudz zemāks rivaroksabana terapijas grupā (10,3% (249/2412) nekā enoksaparīna/KVA terapijas grupā (11,4% (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (masīvas asiņošanas notikumi) sastopamības biežums bija zemāks rivaroksabana grupā (1,1% (26/2412)) nekā enoksaparīna/KVA grupā (2,2% (52/2405) ar RA 0,493 (95% TI: 0,308–0,789).

**5. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein PE***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **4832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2419** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 2413** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 50  (2,1%) | 44  (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 23  (1,0%) | 20  (0,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 18  (0,7%) | 17  (0,7%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 0 | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 11  (0,5%) | 7  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 249  (10,3%) | 274  (11,4%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 26  (1,1%) | 52  (2,2%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

\* p < 0,0001 (līdzvērtīgums pret iepriekšnoteiktu riska attiecību 2,0); RA: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (pārākums)

Tika veikta *Einstein DVT* un *PE* pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 6. tabulu).

**6. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DTV* un *Einstein PE* apkopojuma analīze**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **8281 pacienti ar simptomātisku akūtu DVT un PE** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4150** | **Enoksaparīns/KVAb)**  **3, 6 vai 12 mēneši**  **N = 4131** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 86  (2,1%) | 95  (2,3%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 43  (1,0%) | 38  (0,9%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 32  (0,8%) | 45  (1,1%) |
| Simptomātiska PE un DVT | 1  (< 0,1%) | 2  (< 0,1%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 15  (0,4%) | 13  (0,3%) |
| Masīva vai klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 388  (9,4%) | 412  (10,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 40  (1,0%) | 72  (1,7%) |

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas kopā ar KVA un pēc tam KVA

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

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

*Einstein Extension* pētījumā (skatīt 7. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošuma iznākumu (masīvas asiņošanas notikumi) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošuma iznākumu (masīvas vai klīniski būtiskas ne‑masīvas asiņošanas notikumi) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

**7. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes *Einstein Extension* pētījumā**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pētījuma populācija** | **1 197 pacienti turpināja recidivējošas VTE ārstēšanu un profilaksi** | |
| **Ārstēšanas deva un ilgums** | **Rivaroksabansa) 6 vai 12 mēneši**  **N = 602** | **Placebo 6 vai 12 mēneši**  **N = 594** |
| Simptomātiska recidivējoša VTE\* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 5 (0,8%) | 31 (5,2%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 1  (0,2%) | 1  (0,2%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

\* p < 0,0001 (pārākums), RA: 0,185 (0,087–0,393)

*Einstein Choice* pētījumā (skatīt 10. tabulu) rivaroksabans 20 mg un 10 mg bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābes attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu. Galvenais drošuma iznākums (masīvas asiņošanas notikumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma rivaroksabanu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar 100 mg acetilsalicilskābes.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*** | | | |
| **Pētījuma populācija** | **3 396 pacienti turpināja recidivējošas VTE profilaksi** | | |
| **Ārstēšanas deva** | **Rivaroksabans 20 mg od**  **N = 1 107** | **Rivaroksabans 10 mg od**  **N = 1 127** | **Acetilsalicilskābe 100 mg od**  **N = 1 131** |
| Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiļu diapazons] | 349 [189–362] dienas | 353 [190–362] dienas | 350 [186–362] dienas |
| Simptomātiska recidivējoša VTE | 17 (1,5%)\* | 13 (1,2%)\*\* | 50 (4,4%) |
| Simptomātiska recidivējoša PE | 6 (0,5%) | 6 (0,5%) | 19 (1,7%) |
| Simptomātiska recidivējoša DVT | 9 (0,8%) | 8 (0,7%) | 30 (2,7%) |
| Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE | 2 (0,2%) | 0 (0,0%) | 2 (0,2%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE, MI, insults, vai ne-CNS sistēmiska embolija | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Masīvas asiņošanas notikumi | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Klīniski būtiska ne‑masīva asiņošana | 30 (2,7%) | 22 (2,0%) | 20 (1,8%) |
| Simptomātiska recidivējoša VTE vai masīva asiņošana (neklīnisks ieguvums) | 23 (2,1%)+ | 17 (1,5%)++ | 53 (4,7%) |

od: vienreiz dienā

\*  p < 0,001(pārākums) rivaroksabans 20 mg od salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg od; RA = 0,34 (0,20–0,59)

\*\* p < 0,001 (pārākums) rivaroksabans 10 mg od salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi100 mg od; RA = 0,26 (0,14–0,47)

+ rivaroksabans 20 mg od salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg od; RA = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominālā)

++ rivaroksabans 10 mg od salīdzinājumā ar acetilsalicilskābi 100 mg od; RA = 0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominālā)

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neinvazīvs, atklāts, kohorta pētījums (XALIA) ar rezultātu centrālu izvērtējumu, tai skaitā atkārtotu VTE, masīvu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iesaistīti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu salīdzinot ar standarta antikoagulantu terapiju reālās dzīves apstākļos. Rivaroksabana grupā masīvas asiņošanas, atkārtotas VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumu biežums bija attiecīgi 0,7%, 1,4% un 0,5%. Bija atšķirīgi pacientu sākumstāvokļa rādītāji, tai skaitā vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi. Lai noteiktu sākumstāvokļa atšķirības, tika izmantota rezultātu atbilstības tendences analīze, bet nenoskaidrotie dati tomēr varēja ietekmēt rezultātu. Pielāgotās riska attiecības masīvai asiņošanai, atkārtotai VTE un dažādu iemeslu nāves gadījumiem, salīdzinot rivaroksabana un standarta terapiju, bija attiecīgi 0,77 (95% TI 0,40–1,50), 0,91 (95% TI 0,54–1,54) un 0,51 (95% TI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabanu salīdzināja ar varfarīnu pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms, kā arī pastāv augsts trombembolisku notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās trīs antifosfolipīdu analīzēs – gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām). Pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca pēc 120 pacientu uzņemšanas sakarā ar pārmērīgi lielu notikumu skaitu rivaroksabana grupā. Vidējais novērošanas ilgums bija 569 dienas. No visiem pacientiem 59 pacientus randomizēja grupā, kas saņēma 20 mg rivaroksabana (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0–3,0). Trombembolijas gadījumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulta un 3 miokarda infarkta gadījumi). Pacientiem, kuri bija randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja nekādus notikumus. Masīva asiņošana bija 4 pacientiem (7%) rivaroksabana grupā un 2 pacientiem (3%) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums ir īpaši izstrādāts pieaugušo pacientu ārstēšanai, un tas nav piemērots lietošanai pediatriskās populācijas pacientiem.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (Cmax) ir 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes perorālā uzsūkšanās ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80%–100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai Cmax.

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas uzsūkšanās dēļ tika konstatēta perorālā biopieejamība 66%. Lietojot 20 mg rivaroksabana tabletes kopā ar pārtiku, vidējais AUC palielinās par 39% salīdzinājumā ar tabletes lietošanu tukšā dūšā, liecinot par gandrīz pilnīgu uzsūkšanos un augstu perorālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabana jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Lietojot 10 mg, 15 mg un 20 mg rivaroksabana tabletes pēc ēdienreizes tika konstatēta farmakokinētikas proporcionalitāte devai. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota uzsūkšanās ar samazinātu biopieejamību un uzsūkšanās ātrumu.

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

Rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu uzsūkšanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabanu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC vērtības samazināšanās par 29% un Cmax samazināšanās par 56% salīdzinājumā ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabana ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Šī iemesla dēļ jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību.

Zāļu biopieejamība (AUC un Cmax) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrs ēdiens. Ņemot vērā paredzamo rivaroksabana farmakokinētisko profilu, kas ir proporcionāli atkarīgs no devas, biopieejamības dati no šī pētījuma ir visticamāk attiecināmi uz mazākām rivaroksabana devām.

Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidēji liels, Vss ir apmēram 50 litri.

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 2/3 no rivaroksabana devas sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek eliminēta caur nierēm un puse ar fēcēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP‑neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P‑gp (P‑glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns).

Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klīrenss ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

*Dzimums*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas un farmakodinamikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

*Gados vecāki pacienti*

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

*Dažāda ķermeņa masas kategorijas*

Ķermeņa masas svārstību kategorijām (< 50 kg vai > 120 kg) bija neliela ietekme uz rivaroksabana koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25%). Devas piemērošana nav nepieciešama.

*Etniskās atšķirības*

Netika novērotas klīniski nozīmīgas rivaroksabana farmakokinētikas un farmakodinamikas etniskās atšķirības starp baltās, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu rases pacientiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar cirozi un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* A) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums 1,2 reizes), kas gandrīz neatšķīrās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēta kā *Child Pugh* B) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga 2,3 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga 2,1 reizi. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā FK/FD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

Rivaroksabans ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski izteiktu asiņošanas risku, tai skaitā pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh* B un C (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga 1,3, 2,2 un 2,4 reizes. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min. Rivaroksabans jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15–29 ml/min. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2–4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un 32 (6–239) μg/l.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

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

Pediatriskā populācija

Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums ir īpaši izstrādāts pieaugušo pacientu ārstēšanai, un tas nav piemērots lietošanai pediatriskiem pacientiem.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Žurku tēviņiem vai mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabana farmakoloģiskās iedarbības veidu (piem., asiņošanas komplikācijas). Pie klīniski nozīmīgas koncentrācijas plazmā novēroja embrija‑augļa toksicitāti (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/progresējoša osifikācija, multipli gaiši aknu plankumi), bieži sastopamo malformāciju palielinātu biežumu un placentas izmaiņas. Prenatālajā un postnatālajā pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika novērota samazināta pēcnācēju dzīvotspēja, izmantojot devas, kas bija toksiskas mātītēm.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti 2 stundas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Terapijas uzsākšanas iepakojums pirmajām 4 nedēļām:

PVH/PVdH/alumīnija folijas blisteriepakojumi satur 49 apvalkotās tabletes:

Ārējā kastīte satur vienu kastīti ar 42 × 15 mg apvalkotajām tabletēm (trīs blisteriepakojumi pa 14 × 15 mg tabletēm ar saules un mēness simbolu) un vienu kastīti ar 7 × 20 mg apvalkotajām tabletēm (viens blisteriepakojums ar 7 × 20 mg tabletēm ar 22.–28. dienas atzīmēm).

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroxaban Viatris tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievadīšanas vietas kuņģa-zarnu traktā, jāizvairās no rivaroksabana ievades distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu zāļu uzsūkšanos un arī samazinātu iedarbību. Tūlīt pēc 15 mg vai 20 mg tablešu lietošanas nepieciešama enterālā barošana.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/055 Blisteris (PVH/PVdH/alu) uzsākšanas iepakojums: 49 tabletes (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg,

Hesse,

61352,

Vācija

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1,

Komárom,

H‑2900,

Ungārija

Medis International (Bolatice),

Prumyslova 961/16,

Bolatice,

74723,

Čehija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*
* **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas nodrošināt izglītojošos materiālus visiem ārstiem, kas parakstīs rivaroksabanu. Izglītojošo materiālu mērķis ir paaugstināt informētību par potenciālu asiņošanas risku rivaroksabana terapijas laikā un nodrošināt vadlīnijas rīcības taktikai. Ārsta izglītojošo materiālu komplektam jāsatur:

* zāļu apraksts;
* izrakstīšanas vadlīnijas;
* pacienta brīdinājuma kartīte [teksts iekļauts zāļu informācijas III Pielikumā];

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāsaskaņo Izrakstīšanas vadlīniju saturs un forma kopā ar komunikācijas plānu ar katras dalībvalsts atbildīgajām institūcijām pirms izglītojošo materiālu izplatīšanas tās teritorijā. Izrakstīšanas vadlīnijām jāsatur sekojoši svarīgi drošuma norādījumi:

* informācija par populācijām, kam ir paaugstināts asiņošanas risks;
* ieteikumi par devas samazināšanu riska populācijām;
* vadlīnijas par terapijas maiņu no rivaroksabana vai uz to;
* nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg tabletes kopā ar uzturu;
* rīcība pārdozēšanas gadījumā;
* koagulācijas testu lietošana un to interpretācija;
* brīdinājums, ka visiem pacientiem jāizskaidro sekojošais:
* asiņošanas pazīmes un simptomi un kad nepieciešams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu;
* ārstēšanas plāna ievērošanas svarīgums;
* nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg tabletes kopā ar uzturu;
* nepieciešamība pacientam vienmēr ņemt līdzi Pacienta brīdinājuma kartīti, kura ievietota katrā zāļu iepakojumā;
* nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus, ka pacients lieto rivaroksabanu, ja viņam nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās vai invazīva procedūra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka Pacienta brīdinājuma kartīte, kuras teksts ir iekļauts III Pielikumā, ir pievienota katram zāļu iepakojumam.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

10 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

196 apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotā tablete

30 x 1 apvalkotā tablete

56 x 1 apvalkotā tablete

60 x 1 apvalkotā tablete

90 x 1 apvalkotā tablete

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/001 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 10 tabletes

EU/1/21/1588/002 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/003 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 56 tabletes

EU/1/21/1588/004 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 60 tabletes

EU/1/21/1588/005 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/006 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 196 tabletes

EU/1/21/1588/007 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/008 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/009 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 56 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/010 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 60 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/011 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 90 x 1 tabletes (vienības deva)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 2.5 mg

* 1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

* 1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletes

*rivaroxabanum*

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN MARĶĒJUMS PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

196 apvalkotās tabletes

250 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/012 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/013 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/014 pudele (ABPE) 196 tabletes

EU/1/21/1588/061 pudele (ABPE) 250 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 10 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

10 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

10 x 1 apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotās tabletes

30 x 1 apvalkotās tabletes

50 x 1 apvalkotās tabletes

98 x 1 apvalkotās tabletes

100 x 1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/015 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 10 tabletes

EU/1/21/1588/016 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/017 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/018 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 10 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/019 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/020 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/021 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/022 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/023 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletes

*rivaroxabanum*

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN MARĶĒJUMS PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 10 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

250 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/024 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/025 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/062 pudele (ABPE) 250 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

42 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

14 x 1 apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotās tabletes

30 x 1 apvalkotās tabletes

42 x 1 apvalkotās tabletes

50 x 1 apvalkotās tabletes

98 x 1 apvalkotās tabletes

100 x 1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/026 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/027 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/028 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/029 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 42 tabletes

EU/1/21/1588/030 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

EU/1/21/1588/031 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/032 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/033 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/034 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/035 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 42 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/036 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/037 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/038 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletes

*rivaroxabanum*

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN MARĶĒJUMS PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

30 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

250 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/039 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/040 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/059 pudele (ABPE) 30 tabletes

EU/1/21/1588/063 pudele (ABPE) 250 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

14 x 1 apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotās tabletes

30 x 1 apvalkotās tabletes

50 x 1 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

98 x 1 apvalkotās tabletes

100 x 1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/041 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/042 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/043 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 tabletes

EU/1/21/1588/044 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

EU/1/21/1588/045 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 tabletes

EU/1/21/1588/046 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 14 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/047 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 28 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/048 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 30 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/049 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 50 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/050 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 90 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/051 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 98 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/052 Blisteris (PVH/PVdH/alu) 100 x 1 tabletes (vienības deva)

EU/1/21/1588/056 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 14 tabletes

EU/1/21/1588/057 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 28 tabletes

EU/1/21/1588/058 kalendāra blistera iepakojums (PVH/PVdH/alu) 98 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **BLISTERIS** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletes

*rivaroxabanum*

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

|  |
| --- |
| **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  **KALENDĀRA BLISTERA IEPAKOJUMS 20 MG 14 TABLETĒM (1 X 14, 2 X 14 OR 7 X 14)** |

|  |
| --- |
| **1. ZĀĻU NOSAUKUMS** |

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletes

*rivaroxabanum*

|  |
| --- |
| **2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DERĪGUMA TERMIŅŠ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SĒRIJAS NUMURS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CITA** |

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN MARĶĒJUMS PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

30 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

250 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/053 pudele (ABPE) 98 tabletes

EU/1/21/1588/054 pudele (ABPE) 100 tabletes

EU/1/21/1588/060 pudele (ABPE) 30 tabletes

EU/1/21/1588/064 pudele (ABPE) 250 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (42 APVALKOTĀS TABLETES 15 MG UN 7 APVALKOTĀS TABLETES 20 MG) (AR „BLUE BOX”)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg

Rivaroxaban Viatris 20 mg

apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra sārtā vai ķieģeļsarkanā apvalkotā tablete 1., 2. un 3. nedēļai satur 15 mg rivaroksabana.

Katra sarkanbrūna apvalkotā tablete 4. nedēļai satur 20 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

49 apvalkotās tabletes

42 tabletes 15 mg

7 tabletes 20 mg

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Terapijas uzsākšanas iepakojums

Šis terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai ārstēšanai pirmajās 4 nedēļās.

1. līdz 21. diena (1., 2. un 3. nedēļa): viena 15 mg tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar ēdienu.

No 22. dienas (4. nedēļa): viena 20 mg tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar ēdienu.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/055 Blisteris (PVH/PVdH/alu) uzsākšanas iepakojums: 49 tabletes (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 15 mg

Rivaroxaban Viatris 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 15 mg TABLETĒM (BEZ „BLUE BOX”)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra sārtā vai ķieģeļsarkanā apvalkotā tablete 1., 2. un 3. nedēļai satur 15 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

42 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

1. nedēļa, 2. nedēļa, 3. nedēļa

Šis terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai ārstēšanai pirmajās 4 nedēļās.

1. līdz 21. diena: viena 15 mg tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar ēdienu.

Lai nodrošinātu turpmāko ārstēšanu, apmeklējiet ārstu.

Jālieto kopā ar ēdienu.

Terapijas sākums

Uzsākšanas datums

1. NEDĒĻA, 2. NEDĒĻA, 3. NEDĒĻA

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/055 Blisteris (PVH/PVdH/alu) uzsākšanas iepakojums: 49 tabletes (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 20 mg TABLETĒM (BEZ „BLUE BOX”)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes

*rivaroxabanum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra sarkanbrūna apvalkotā tablete 4. nedēļai satur 20 mg rivaroksabana.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete (tablete)

7 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

4. nedēļa

Šis terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai ārstēšanai pirmajās 4 nedēļās.

No 22. dienas: viena 20 mg tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar ēdienu.

Lai nodrošinātu turpmāko ārstēšanu, apmeklējiet ārstu.

Jālieto kopā ar ēdienu.

Devas maiņa

Devas maiņas datums

4. NEDĒĻA

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1588/055 Blisteris (PVH/PVdH/alu) uzsākšanas iepakojums: 49 tabletes (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Viatris 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BlisterIS TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (42 APVALKOTĀS TABLETES 15 MG)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletes

*rivaroxabanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Viatris Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

Saules simbols

Mēness simbols

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BlisterIS TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (7 APVALKOTĀS TABLETES 20 MG)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletes

*rivaroxabanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Viatris Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

22. diena, 23. diena, 24. diena, 25. diena, 26. diena, 27. diena, 28. diena

|  |
| --- |
| **PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE** |

Pacienta brīdinājuma kartīte

Viatris Limited

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Viatris 10 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Viatris 15 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Viatris 20 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

**♦ Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdzi.**

**♦ Uzrādiet šo kartīti vienmēr, apmeklējot ārstu vai zobārstu**

**Es lietoju antikoagulantu Rivaroxaban Viatris (rivaroksabans).**

Vārds, uzvārds:

Adrese:

Dzimšanas datums:

Svars:

Citas zāles/slimības:

**Ārkārtas situācijā lūdzu paziņot:**

Ārsta vārds:

Ārsta tālrunis:

Ārsta zīmogs:

**Lūdzu ziņot arī:**

Vārds, uzvārds:

Tālrunis:

Radniecības pakāpe:

**Informācija veselības aprūpes speciālistam**

**♦**INR nav piemērots Rivaroxaban Viatris antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai un tāpēc to nevar izmantot šim mērķim.

**Kas būtu jāzina par Rivaroxaban Viatris?**

**♦**Rivaroxaban Viatris šķidrina asinis, un tas novērš bīstamu asins recekļu (trombu) veidošanos.

**♦**Rivaroxaban Viatris jālieto tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts. Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību pret asins recekļu veidošanos, **nekad neizlaidiet devu.**

**♦**Jūs nedrīkstat pārtraukt Rivaroxaban Viatris lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, jo var palielināties asins recekļu veidošanās risks.

**♦**Pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas pastāstiet veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras šobrīd lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu sākt lietot.

**♦**Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ka lietojat Rivaroxaban Viatris pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras.

**Kad jālūdz padoms veselības aprūpes speciālistam?**

Lietojot asins šķidrinātāju, piemēram, Rivaroxaban Viatris, svarīgi ir zināt tā iespējamās blakusparādības. Asiņošana ir visbiežākā blakusparādība. Nesāciet Rivaroxaban Viatris lietošanu, ja Jūs zināt, ka Jums ir asiņošanas risks, vispirms nepārrunājot to ar ārstu. Nekavējoties pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ja novērojat kādu no sekojošām asiņošanas pazīmēm vai simptomiem:

**♦**sāpes

**♦**pietūkums vai diskomforts

**♦**galvassāpes, reibonis vai vājums

**♦**neparastu zilumu veidošanās, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asiņošana no grieztām brūcēm, kas ilgi nepāriet

**♦**menstruācijas vai asiņošana no maksts, kas ir smagāka nekā parasti

**♦**asinis urīnā, kas var būt sārts vai brūns, sarkani vai melni izkārnījumi

**♦**asins atklepošana, asins vai kafijas biezumiem līdzīgas masas atvemšana

**Kā jālieto Rivaroxaban Viatris?**

**♦**Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību, Rivaroxaban Viatris

- 2,5 mg tabletes jālieto kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā

- 10 mg tabletes jālieto kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā

- 15 mg tablete jālieto kopā ar ēdienu

- 20 mg tablete jālieto kopā ar ēdienu

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Rivaroxaban Viatris 2,5 mg apvalkotās tabletes**

*rivaroxabanum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI! Rivaroxaban Viatris iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma karte, kas satur svarīgu drošuma informāciju. Vienmēr turiet šo karti sev līdzi.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas

3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam tās lieto**

Jums nozīmēts Rivaroxaban Viatris, jo

- Jums ir diagnosticēts akūts koronārs sindroms (stāvokļu grupa, kas ietver sirdslēkmi un nestabilo stenokardiju, stipras sāpes krūtīs) un ir paaugstinājušies noteikti sirds rādītāji asins analīzēs.

Rivaroxaban Viatris pieaugušajiem samazina atkārtotas sirdslēkmes risku un risku nomirt no sirds vai asinsvadu slimības. Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Viatris. Ārsts Jums nozīmēs arī:

* acetilsalicilskābi vai arī
* acetilsalicilskābi un klopidogrelu vai tiklopidīnu.

vai

* + Jums ir diagnosticēts augsts asins recekļa veidošanās risks koronāro artēriju slimības vai perifēro artēriju slimības, kas izraisa simptomus, dēļ.

Rivaroxaban Viatris samazina asins recekļu veidošanās (aterotrombotisku notikumu) risku pieaugušajiem.

Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Viatris. Ārsts Jums nozīmēs arī acetilsalicilskābi.

Dažos gadījumos, ja Rivaroxaban Viatris saņemat pēc procedūras, kas veikta, lai atvērtu sašaurinātu vai slēgtu kājas artēriju un atjaunotu asins plūsmu, ārsts var izrakstīt arī klopidogrelu, lai Jūs to īslaicīgi lietotu papildus acetilsalicilskābei

Rivaroxaban Viatris satur aktīvo vielu rivaroksabanu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

**2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas**

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,

- ja Jums ir izteikta asiņošana,

- ja Jums ir kāda iekšējā orgāna slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija),

- ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,

- ja Jums ir akūts koronārs sindroms un Jums iepriekš galvas smadzenēs ir bijis asins receklis (insults),

- ja Jums ir koronāro artēriju slimība vai perifēra artēriju slimība un iepriekš ir bijusi asiņošana smadzenēs (insults) vai sīko artēriju nosprostojums, kas pārtrauca asinsapgādi smadzeņu dziļajiem audiem (lakunārs insults), vai ja Jums iepriekšējā mēnesī bijis asins receklis smadzenēs (išēmisks, nelakunārs insults),

- ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris** **un izstāstiet ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Rivaroxaban Viatris nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas samazina asins recēšanu, tādām kā prasugrelu vai tikagreloru, izņemot acetilsalicilskābi un klopidogrelu/tiklopidīnu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Viatris, nepieciešama šādos gadījumos:**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, turpmāk minēto situāciju gadījumā:

- smaga nieru slimība, jo nieru darbība var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,

- ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī punktu „Citas zāles un Rivaroxaban Viatris”),

- asiņošanas traucējumi,

- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,

- kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atviļņa slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā), vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,

- tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),

- plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (bronhektāzes), vai iepriekš bijusi plaušu asiņošana,

- Jūs esat vecāks par 75 gadiem,

- Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg,

- Jums ir koronāro artēriju slimība ar smagu simptomātisku sirds mazspēju,

- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze,

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Ja Jums nepieciešama** **operācija:**

‑ ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

‑ Ja Jūsu operācijā tiek lietots katetrs vai injekcija mugurkaulā (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,

- nekavējoties izstāstiet ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

**Bērni un pusaudži**

**Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletes nav ieteicamas lietošanai** **pacientiem**, **kas** **jaunāki par 18 gadiem**. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

**Citas zāles un Rivaroxaban Viatris**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

**- Ja Jūs lietojat**

- dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,

- ketokonazola tabletes (ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai – kad organisms saražojis pārāk lielu daudzumu kortizola),

- dažas zāles bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns),

- dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),

- citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols, prasugrels un tikagrelors (skatīt sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)),

- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),

- dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai,

- dažas zāles depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI).

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**, jo var pastiprināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

**- Ja Jūs lietojat:**

- kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu)*,*

- asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli, ko lieto depresijas gadījumā,

*-* rifampicīnu, antibiotikas.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**, jo var samazināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Viatris un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet Rivaroxaban Viatris, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rivaroxaban Viatris var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, kā arī neizmantojiet nekādus instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

**Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

**Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena 2,5 mg tablete divas reizes dienā. Lietojiet Rivaroxaban Viatris katru dienu vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu – vakarā). Šīs zāles var lietot ar pārtiku vai tukšā dūšā.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar ārstu par citiem Rivaroxaban Viatris lietošanas veidiem. Tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.

Ja nepieciešams, ārsts var ievadīt Jums sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris tableti arī caur kuņģa zondi.

Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Viatris.

Ārsts Jums nozīmēs arī acetilsalicilskābi. Ja Rivaroxaban Viatris saņemsiet pēc akūta koronārā sindroma, ārsts var Jums nozīmēt arī klopidogrelu vai tiklopidīnu.

Ja Rivaroxaban Viatris saņemat pēc procedūras, kas veikta, lai atvērtu sašaurinātu vai slēgtu kājas artēriju un atjaunotu asins plūsmu, ārsts var izrakstīt arī klopidogrelu, lai Jūs to īslaicīgi lietotu papildus acetilsalicilskābei.

Ārsts pastāstīs, cik daudz šīs zāles jālieto (parasti lieto vai nu 75 līdz 100 mg acetilsalicilskābes dienā, vai arī 75 līdz 100 mg acetilsalicilskābes dienā un 75 mg klopidogrela dienā vai standarta tiklopidīna dienas devu).

**Kad lietot Rivaroxaban Viatris**

Ārstēšana ar Rivaroxaban Viatris pēc akūta koronārā sindroma jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc akūta koronāra sindroma stabilizācijas – ātrākais 24 stundas pēc iestāšanās stacionārā, un laikā, kad parasti tiek pārtraukta parenterāla (injekcijas veidā) antikoagulantu terapija.

Ārsts Jums pastāstīs, kad uzsākt Rivaroxaban Viatris lietošanu, ja Jums ir diagnosticēta koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju slimība.

Ārsts nolems, cik ilgi terapija ir jāturpina.

**Ja esat lietojis Rivaroxaban Viatris vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Viatris tablešu. Pārāk daudzu Rivaroxaban Viatris tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

**Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Viatris**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Ja izlaista deva, lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

**Ja pārtraucat lietot Rivaroxaban Viatris**

Lietojiet Rivaroxaban Viatris regulāri un tik ilgi, cik ilgi ārsts ir nozīmējis.

Nepārtrauciet Rivaroxaban Viatris lietošanu bez apspriešanās ar ārstu. Ja pārtrauksiet lietot šīs zāles, var palielināties atkārtotas sirdslēkmes risks vai asins recekļa veidošanās risks sirds vainagartērijā ievietotajā stentā, vai arī risks nomirt no sirds vai asinsvadu slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Rivaroxaban Viatris var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Viatris var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:**

* **Asiņošanas pazīmes**
* asiņošana smadzenēs vai galvaskausa iekšpusē (simptomi var būt galvassāpes, vienpusējs vājums, vemšana, krampji, samazināts apziņas līmenis un kakla stīvums.

Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!),

* ilga vai pārmērīga asiņošana,
* izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

* **Nopietnu ādas reakciju pazīmes**
* ādas izsitumi, kas kļūst lielāki un intensīvāki, pūslīši vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
* zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asins analīzēs un sistēmas slimību (DRESS sindroms).

Šīs blakusparādības sastopamas ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

* **Smagas alerģiskas reakcijas pazīmes**
* sejas, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās.

Smagas alerģiskas reakcijas sastopamas ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un retāk (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

**Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,

- kuņģa vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un smaga menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,

- acs asiņošana (tai skaitā acu baltumu asiņošana),

- asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),

- asins atklepošana,

- ādas vai zemādas audu asiņošana,

- asiņošana pēc operācijas,

- asiņu vai šķidrumu izdalījumi no operācijas brūces,

- ekstremitāšu pietūkums,

- sāpes ekstremitātēs,

- nieru darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

- drudzis,

- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja,

- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),

- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis,

- izsitumi, ādas nieze,

- asins analīzēs var vērot dažu aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanos.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā (skatīt iepriekš asiņošanas pazīmes),

- asiņošana locītavā, kas izraisa sāpes un pietūkumu,

- trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, kas nodrošina asinsreci),

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,

- aknu darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

- asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmenis vai trombocītu skaits,

- ģībonis,

- slikta pašsajūta,

- paātrināta sirdsdarbība,

- sausums mutē,

- nātrene.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- asiņošana muskuļos,

- holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, tai skaitā aknu šūnu bojājumi (aknu iekaisums, tai skaitā aknu bojājums),

- ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte),

- lokalizēta tūska,

- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī, kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs kājas artērijā (pseidoaneirisma).

**Ļoti reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 000 cilvēkiem)

* eozinofīlu (balto granulocītu asins šūnu veids) uzkrāšanās, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofilā pneimonija).

**Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas,

- nieru asiņošana dažreiz ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru nespēju pareizi darboties (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija),

- palielināts spiediens kāju un roku muskuļos pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (saspiešanas sindroms pēc asiņošanas).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera vai pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 2 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rivaroxaban Viatris satur**

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts. Skatīt 2. punktu „Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju”.

Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols (3350), talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

**Rivaroxaban Viatris ārējais izskats un iepakojums**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas vai dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 5,4 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „1” otrā pusē.

Tās pieejamas

- blisteros kartona kastītēs ar 10, 28, 56, 60, 100 vai 196 apvalkotām tabletēm vai

- dozējamu vienību kartona kastītēs ar 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 vai 90 × 1 apvalkotām tabletēm vai

- pudelēs ar 98, 100, 196 vai 250 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**Ražotājs**

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg,

Hesse,

61352,

Vācija

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1,

Komárom,

H‑2900,

Ungārija

Medis International (Bolatice),

Prumyslova 961/16,

Bolatice,

74723,

Čehija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél /Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ.s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft  Tel: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tel: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tel: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 210 0 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L  Tel: + 34 900 102 712 | | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z. o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 21 412 72 56 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 (0) 87 11600 | | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | | **Suomi/Finland**  Viatris OY  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Rivaroxaban Viatris 10 mg apvalkotās tabletes**

*rivaroxabanum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI! Rivaroxaban Viatris iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma karte, kas satur svarīgu drošuma informāciju. Vienmēr turiet šo karti sev līdzi.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas

3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam tās lieto**

Rivaroxaban Viatris satur aktīvo vielu rivaroksabanu un to lieto pieaugušajiem, lai

- aizkavētu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa protezēšanas operācijas. Jūsu ārsts ir izrakstījis Jums šīs zāles, jo pēc operācijas ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks.

- ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Rivaroxaban Viatris pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

**2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas**

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,

- ja Jums ir izteikta asiņošana,

* ja Jums ir kāda iekšējā orgāna slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram: kuņģa čūla, trauma vai asiņošana galvas smadzenēs, nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija),
* ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,

- ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris** **un izstāstiet ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Viatris, nepieciešama šādos gadījumos:**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, turpmāk minēto situāciju gadījumā:

* vidēji smaga vai smaga nieru slimība, jo nieru darbība var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,
* ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī punktu „Citas zāles un Rivaroxaban Viatris”),
* asiņošanas traucējumi,
* ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
* kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atviļņa slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā), vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,
* tīklenes asinsvadu problēmas (*retinopātija*),
* plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (*bronhektāzes*), vai iepriekš bijusi plaušu asiņošana,

- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze,

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu,

- ja ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.** Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Ja Jums nepieciešama** **operācija**

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

- ja Jūsu operācija ietver katetra ievietošanu vai injekciju muguras smadzenēs (piemēram, epidurālo vai spinālo anestēziju vai atsāpināšanu):

* ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts,
* nekavējoties paziņojiet savam ārstam, ja Jums ir nejutīgums vai vājums kājās vai arī problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo tādā gadījumā nepieciešama steidzama ārstēšana.

**Bērni un pusaudži**

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletes **nav ieteicamas lietošanai** **pacientiem**, **kas** **jaunāki par 18 gadiem**. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

**Citas zāles un Rivaroxaban Viatris**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

* **Ja Jūs lietojat**
* dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,
* ketokonazola tabletes (ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai – kad organisms saražojis pārāk lielu daudzumu kortizola),
* dažas zāles bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns),
* dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
* citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols),
* pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),
* dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai,
* dažas zāles depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI).

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**, jo var pastiprināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

* **Ja Jūs lietojat**

- kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu),

- asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli, ko lieto depresijas gadījumā,

- rifampicīnu, antibiotikas.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums,** jo var samazināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Viatris un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, nelietojiet Rivaroxaban Viatris. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rivaroxaban Viatris var izraisīt reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, kā arī neizmantojiet nekādus instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

**Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

**Cik daudz lietot**

- Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa protezēšanas operācijas

Ieteicamā deva ir viena tablete Rivaroxaban Viatris 10 mg reizi dienā.

- Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos

Pēc vismaz 6 mēnešu asins recekļu terapijas ieteicamā deva ir vai nu viena 10 mg tablete vienu reizi dienā vai viena 20 mg tablete vienu reizi dienā. Ārsts ir nozīmējis Jums Rivaroxaban Viatris 10 mg vienu reizi dienā.

Norijiet tableti, ieteicams uzdzerot ūdeni.

Rivaroxaban Viatris var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar savu ārstu par citiem Rivaroxaban Viatris lietošanas veidiem. Tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi.

Ja nepieciešams, ārsts var ievadīt Jums sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris tableti arī caur kuņģa zondi.

**Kad lietot Rivaroxaban Viatris**

Lietojiet tableti katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts nolems, cik ilgi terapija ir jāturpina.

Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas:

Lietojiet pirmo tableti 6–10 stundas pēc operācijas.

Ja Jums bijusi nozīmīga gūžas locītavas operācija, Jums visticamāk vajadzēs lietot tabletes 5 nedēļas.

Ja Jums bijusi nozīmīga ceļa locītavas operācija, Jums visticamāk vajadzēs lietot tabletes 2 nedēļas.

**Ja esat lietojis Rivaroxaban Viatris vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Viatris tablešu. Pārāk daudzu Rivaroxaban Viatris tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

**Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Viatris**

Ja izlaista deva, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nākamo tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot tabletes reizi dienā kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

**Ja pārtraucat lietot Rivaroxaban Viatris**

Nepārtrauciet Rivaroxaban Viatris lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo Rivaroxaban Viatris aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Rivaroxaban Viatris var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Viatris var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:**

* **Asiņošanas pazīmes**
* asiņošana smadzenēs vai galvaskausa iekšpusē (simptomi var būt galvassāpes, vienpusējs vājums, vemšana, krampji, samazināts apziņas līmenis un kakla stīvums. Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!),
* ilga vai pārmērīga asiņošana,
* izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija**.**

Ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

* **Nopietnu ādas reakciju pazīmes**
* ādas izsitumi, kas kļūst lielāki un intensīvāki, pūslīši vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
* zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asins analīzēs un sistēmas slimību (DRESS sindroms).

Šīs blakusparādības sastopamas ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

* **Smagas alerģiskas reakcijas pazīmes**

- sejas, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās.

Smagas alerģiskas reakcijas sastopamas ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un retāk (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

**Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,

- kuņģa vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un smaga menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,

- acs asiņošana (tai skaitā acu baltumu asiņošana),

- asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),

- asins atklepošana,

- ādas vai zemādas audu asiņošana,

- asiņošana pēc operācijas,

- asiņu vai šķidrumu izdalījumi no operācijas brūces,

- ekstremitāšu pietūkums,

- sāpes ekstremitātēs,

- nieru darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

- drudzis,

- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja,

- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),

- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis,

- izsitumi, ādas nieze,

- asins analīzēs var vērot dažu aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanos.

**Retāk (**var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā (skatīt iepriekš asiņošanas pazīmes),

- asiņošana locītavā, kas izraisa sāpes un pietūkumu,

- trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, kas nodrošina asinsreci),

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,

- aknu darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

- asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmenis vai trombocītu skaits,

- ģībonis,

- slikta pašsajūta,

- paātrināta sirdsdarbība,

- sausums mutē,

- nātrene.

**Reti (**var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- asiņošana muskuļos,

- holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, tai skaitā aknu šūnu bojājumi (aknu iekaisums, tai skaitā aknu bojājums),

- ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte),

- lokalizēta tūska,

- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī, kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs kājas artērijā (pseidoaneirisma).

**Ļoti reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 000 cilvēkiem)

* eozinofīlu (balto granulocītu asins šūnu veids) uzkrāšanās, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofilā pneimonija).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas,

- nieru asiņošana dažreiz ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru nespēju pareizi darboties (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija),

- palielināts spiediens kāju un roku muskuļos pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (saspiešanas sindroms pēc asiņošanas).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera vai pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 2 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rivaroxaban Viatris satur**

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 10 mg rivaroksabana.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts. Skatīt 2. punktu „Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju”.

Tabletes apvalks: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

**Rivaroxaban Viatris ārējais izskats un iepakojums**

Rivaroxaban Viatris 10 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā līdz rozā krāsā, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 5,4 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „2” otrā pusē.

Tās pieejamas

- blisteros kartona kastītēs ar 10, 30 vai 100 apvalkotām tabletēm vai

- dozējamu vienību blisteros kartona kastītēs ar 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotām tabletēm vai

- pudelēs ar 98, 100 vai 250 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**Ražotājs**

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg,

Hesse,

61352,

Vācija

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, Komárom,

H-2900,

Ungārija

Medis International (Bolatice)

Prumyslova 961/16,

Bolatice,

74723,

Čehija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ.s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft  Tel: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tel: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tel: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 210 0 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L  Tel: + 34 900 102 712 | | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z. o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 21 412 72 56 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 (0) 87 11600 | | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími/Tel: +354 540 8000 | | **Slovenská republika**  Mylan s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | | **Suomi/Finland**  Viatris OY  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes**

**Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes**

*rivaroxabanum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju**

‑ Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

‑ Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

‑ Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

‑ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI! Rivaroxaban Viatris iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma karte, kas satur svarīgu drošuma informāciju. Vienmēr turiet šo karti sev līdzi.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas

3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto**

Rivaroxaban Viatris satur aktīvo vielu rivaroksabanu un to lieto pieaugušajiem, lai:

‑ aizkavētu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos organisma asinsvados, ja Jums ir neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par nevalvulāru atriālu fibrilāciju;

‑ ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Rivaroxaban Viatris lieto bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu 30 kg un vairāk, lai:

* ārstētu asins recekļus un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos vēnās vai plaušu asinsvados pēc vismaz 5 dienas ilgas ārstēšanas ar injicējamām zālēm asins recekļu ārstēšanai.

Rivaroxaban Viatris pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

**2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas**

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris šādos gadījumos**

‑ ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,

‑ ja Jums ir izteikta asiņošana,

* ja Jums ir kāda iekšējā orgāna slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija),
* ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,

‑ ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,

‑ ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris** **un izstāstiet ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Viatris, nepieciešama šādos gadījumos:**

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, turpmāk minēto situāciju gadījumā:

▪ smaga nieru slimība pieaugušajiem un vidēji smaga vai smaga nieru slimība bērniem un pusaudžiem, jo nieru darbība var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,

▪ ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī punktu „Citas zāles un Rivaroxaban Viatris”),

▪ asins recēšanas traucējumi,

▪ ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,

▪ kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atviļņa slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā), vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,

▪ tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),

▪ plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (bronhektāzes), vai kādreiz ir bijusi plaušu asiņošana,

- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze,

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu,

- ja ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Ja Jums nepieciešama** **operācija**

‑ ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

‑ ja Jūsu operācijā tiek lietots katetrs vai injekcija mugurkaulā (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):

▪ ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,

▪ nekavējoties izstāstiet ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

**Bērni un pusaudži**

Rivaroxaban Viatris tabletes **nav ieteicams lietot bērniem ar ķermeņa masu līdz 30 kg.** Nav pietiekami daudz informācijas par Rivaroxaban Viatris lietošanu bērniem un pusaudžiem indikācijām, kas paredzētas pieaugušajiem.

**Citas zāles un Rivaroxaban Viatris**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

* **Ja Jūs lietojat**

▪ dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,

* ketokonazola tabletes (ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai – kad organisms saražojis pārāk lielu daudzumu kortizola),

▪ dažas zāles bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns),

▪ dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),

▪ citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns vai acenokumarols),

▪ pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),

▪ dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai,

* dažas zāles depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI).

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**, jo var pastiprināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

* **Ja Jūs lietojat**

▪ kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu)*,*

▪ asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli, ko lieto depresijas gadījumā,

▪rifampicīnu, antibiotikas.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums,** jo var samazināties Rivaroxaban Viatris efektivitāte. Ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Viatris un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet Rivaroxaban Viatris, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rivaroxaban Viatris var izraisīt reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, kā arī neizmantojiet nekādus instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

**Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jālieto Rivaroxaban Viatris kopā ar ēdienu.

Norijiet tableti(-es), ieteicams uzdzerot ūdeni.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar ārstu par citiem Rivaroxaban Viatris lietošanas veidiem. Tieši pirms lietošanas tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni. Pēc šī maisījuma lietošanas nekavējoties jāturpina ēdienreize.

Ja nepieciešams, ārsts var ievadīt Jums sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris tableti caur kuņģa zondi.

**Cik daudz lietot**

**Pieaugušie**

**‑** Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos organisma asinsvados

Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Viatris 20 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, devu var samazināt līdz vienai Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletei vienu reizi dienā.

Ja Jums ir jāveic procedūra, lai ārstētu aizsprostotus sirds asinsvadus (saukta par perkutānu koronāro intervenci – PCI ar stenta ievietošanu), nav daudz pierādījumu devas samazināšanai līdz vienai Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletei vienu reizi dienā (vai vienai Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletei vienu reizi dienā gadījumā, ja Jūsu nieres nestrādā labi), lietojot to papildus antitrombotiskām zālēm, piemēram, klopidogrelam.

‑ Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos

Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Viatris 15 mg tablete divas reizes dienā pirmās 3 nedēļas. Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Viatris 20 mg tablete reizi dienā.

Pēc vismaz 6 mēnešu asins recekļu terapijas ieteicamā deva ir vai nu viena 10 mg tablete vienu reizi dienā vai viena 20 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi un Jūs lietojiet vienu tableti Rivaroxaban Viatris 20 mg vienu reizi dienā, ārsts var izlemt samazināt terapijas devu pēc 3 nedēļām uz vienu Rivaroxaban Viatris 15 mg tableti vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir augstāks par asins recekļa veidošanās risku.

**Bērni un pusaudži**

Rivaroxaban Viatris deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to noteiks ārsts.

* Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar **ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg** ir viena **Rivaroxaban Viatris 15 mg** tablete vienu reizi dienā.
* Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar **ķermeņa masu 50 kg un vairāk** ir viena **Rivaroxaban Viatris 20 mg** tablete vienu reizi dienā.

Lietojiet katru Rivaroxaban Viatris devu kopā ar ēdienu, uzdzerot šķidrumu. Lietojiet tabletes katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Apsveriet atgādinājuma signāla uzstādīšanu šim nolūkam. Vecākiem vai aprūpētājiem: lūdzu, pārliecinieties, ka bērns lieto visu devu.

Tā kā Rivaroxaban Viatris deva ir noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu, ir svarīgi neizlaist nevienu ieplānoto vizīti pie ārsta, jo varētu būt nepieciešama devas pielāgošana saistībā ar ķermeņa masas izmaiņām.

**Nekad nemēģiniet pašrocīgi pielāgot Rivaroxaban Viatris devu.** Ārsts pielāgos zāļu devu, ja tas būs nepieciešams.

Tableti nedrīkst sadalīt, lai mēģinātu iegūt daļu no tabletes devas. Ja nepieciešama mazāka deva, lūdzu, izmantojiet citas zāļu formas, piemēram, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Bērniem un pusaudžiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto citas piemērotas zāļu formas, piemēram, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav pieejama, Rivaroxaban Viatris tableti var tieši pirms lietošanas sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni. Pēc šī maisījuma lietošanas nekavējoties jāseko ēdienam. Ja nepieciešams, ārsts var ievadīt sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris tableti caur kuņģa zondi.

**Ja izspļaujat devu vai sākas vemšana,**

* lietojiet jaunu devu, ja Rivaroxaban Viatris tablete lietota mazāk nekā pirms 30 minūtēm.
* **nelietojiet** jaunu devu, ja Rivaroxaban Viatris tablete lietota vairāk nekā pirms 30 minūtēm. Šādā gadījumā lietojiet nākamo Rivaroxaban Viatris devu kā parasti.

Konsultējieties ar ārstu, ja atkārtoti bijusi devas izspļaušana vai vemšana pēc Rivaroxaban Viatris lietošanas.

**Kad lietot Rivaroxaban Viatris**

Lietojiet tableti katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tableti katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

Lai pasargātu smadzenes (insults) vai citus asinsvadus Jūsu organismā no recekļiem:

Ja ir nepieciešams atjaunot normālu sirdsdarbības ritmu, izmantojot procedūru, ko sauc par kardioversiju, lietojiet Rivaroxaban Viatris laikos tā, kā ārsts Jums norādījis.

**Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Viatris**

Pieaugušie, bērni un pusaudži:

- ja Jūs lietojat vienu 20 mg tableti vai vienu 15 mg tableti **reizi** dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Vienā dienā nelietojiet vairāk nekā vienu tableti, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nākamo tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot vienu tableti reizi dienā kā parasti.

Pieaugušie:

- ja Jūs lietojat vienu 15 mg tableti **divas reizes** dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet vairāk nekā divas 15 mg tabletes vienā dienā. Ja esat aizmirsis lietot devu, Jūs varat lietot divas 15 mg tabletes vienlaicīgi, lai vienas dienas kopējā deva būtu divas tabletes (30 mg). Nākamajā dienā Jums jāturpina lietot viena 15 mg tablete divas reizes dienā.

**Ja esat lietojis Rivaroxaban Viatris vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Viatris tablešu. Pārāk daudzu Rivaroxaban Viatris tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

**Ja Jūs pārtraucat lietot Rivaroxaban Viatris**

Nepārtrauciet Rivaroxaban Viatris lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo Rivaroxaban Viatris ārstē un aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Rivaroxaban Viatris var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Viatris var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

**Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:**

* **Asiņošanas pazīmes**
* asiņošana smadzenēs vai galvaskausa iekšpusē (simptomi var būt galvassāpes, vienpusējs vājums, vemšana, krampji, samazināts apziņas līmenis un kakla stīvums. Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!),
* ilga vai pārmērīga asiņošana,
* izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

* **Nopietnu ādas reakciju pazīmes**
* ādas izsitumi, kas kļūst lielāki un intensīvāki, pūslīši vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
* zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asins analīzēs un sistēmas slimību (DRESS sindroms).

Šīs blakusparādības sastopamas ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

* **Smagas alerģiskas reakcijas pazīmes**
* sejas, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās.

Smagas alerģiskas reakcijas sastopamas ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un retāk (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

**Iespējamo blakusparādību, kas konstatētas pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem, apkopojums**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

‑ sarkano asins ķermenīšu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,

‑ kuņģa vai zarnu asiņošana, asiņošana no dzimumorgāniem un urīnizvades sistēmas (tai skaitā asins piejaukums urīnam un masīva menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,

‑ asiņošana acī (tai skaitā asiņošana acu baltumos),

‑ asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),

‑ asins atklepošana,

‑ ādas vai zemādas asiņošana,

‑ asiņošana pēc operācijas,

‑ asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskas brūces,

‑ ekstremitāšu pietūkums,

‑ sāpes ekstremitātēs,

‑ nieru darbības traucējumi (var redzēt ārsta nozīmētajās analīzēs),

‑ drudzis,

‑ sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja,

‑ zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),

‑ vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nespēks), galvassāpes, reibonis,

‑ izsitumi, nieze,

‑ asins analīzēs var vērot paaugstinātu dažu aknu enzīmu līmeni.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

‑ asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausa iekšienē (skatīt iepriekš asiņošanas pazīmes),

‑ asiņošana locītavās, kas rada sāpes un pietūkumu,

‑ trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, kas nodrošina asinsreci),

‑ alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,

‑ aknu darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

‑ asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmenis vai trombocītu skaits,

‑ ģībonis,

‑ slikta pašsajūta,

‑ paātrināta sirdsdarbība,

‑ sausums mutē,

‑ nātrene.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

‑ asiņošana muskuļos,

‑ holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, tai skaitā aknu šūnu bojājumi (aknu iekaisums, tai skaitā aknu bojājums),

‑ ādas un acu baltumu dzelte,

* lokalizēta tūska,

‑ asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī kā komplikācija sirds manipulācijai, kad kājas ārtērijā tiek ievadīts katetrs (pseidoaneirisma).

**Ļoti reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 000 cilvēkiem)

* eozinofīlu (balto granulocītu asins šūnu veids) uzkrāšanās, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofilā pneimonija).

**Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

‑ nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas,

- nieru asiņošana dažreiz ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru nespēju pareizi darboties (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija),

‑ palielināts spiediens kāju un roku muskuļos pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (saspiešanas sindroms pēc asiņošanas).

**Blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Kopumā bērniem un pusaudžiem blakusparādības, par kurām ziņots pēc ārstēšanas ar rivaroksabanu, bija līdzīgas blakusparādībām, kas novērotas pieaugušajiem, un tās galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Blakusparādības, kuras biežāk novērotas bērniem un pusaudžiem:

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

* galvassāpes,
* drudzis,
* deguna asiņošana,
* vemšana.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

* paātrināta sirdsdarbība,
* asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna (žults pigmenta) līmenis,
* trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, kas nodrošina asinsreci),
* masīva menstruālā asiņošana.

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

* asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna frakcijas (saistītā bilirubīna, žults pigmenta) līmenis.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris**

Uzglabāt šī zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera vai pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 2 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rivaroxaban Viatris satur**

‑ Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 15 mg vai 20 mg rivaroksabana.

‑ Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts. Skatīt 2. punktu „Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju”.

Tabletes apvalks: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

**Rivaroxaban Viatris ārējais izskats un iepakojums**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes ir sārtas vai ķieģeļsarkanas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 6,4 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „3” otrā pusē.

Tās pieejamas

* blisteros kartona kastītēs ar 14, 28, 30, 42, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm vai
* dozējamu vienību blisteros kastītēs ar 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotām tabletēm vai
* pudelēs ar 30, 98, 100 vai 250 apvalkotajām tabletēm.

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes ir sarkanbrūnas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 7,0 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „4” otrā pusē.

Tās pieejamas

* blisteros kartona kastītēs ar 14, 28, 30, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm vai
* dozējamu vienību blisteros kastītēs ar 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vai 100 × 1 apvalkotām tabletēm vai
* pudelēs ar 30, 98, 100 vai 250 apvalkotajām tabletēm vai
* kalendārā iepakojumā ar 14, 28 vai 98 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**Ražotājs**

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg,

Hesse,

61352,

Vācija

Mylan Hungary Kft,

Mylan utca 1,

Komárom,

H-2900,

Ungārija

Medis International (Bolatice),

Prumyslova 961/16,

Bolatice,

74723,

Čehija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ.s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft  Tel: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tel: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tel: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 210 0 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L  Tel: + 34 900 102 712 | | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z. o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 21 412 72 56 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 (0) 87 1160 | | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | | **Suomi/Finland**  Viatris OY  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Limited  Τηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  ViatrisAB  Tel: + 46 8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes**

**Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes**

**Terapijas uzsākšanas iepakojums**

Nelietot bērniem.

*rivaroxabanum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

‑ Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

‑ Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

‑ Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

‑ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI! Rivaroxaban Viatris iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma karte, kas satur svarīgu drošuma informāciju. Vienmēr turiet šo karti sev līdzi.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas

3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Rivaroxaban Viatris un kādam nolūkam to lieto**

Rivaroxaban Viatris satur aktīvo vielu rivaroksabanu un to lieto pieaugušajiem, lai:

‑ ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Rivaroxaban Viatris pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

**2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas**

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris šādos gadījumos:**

‑ ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,

‑ ja Jums ir izteikta asiņošana,

* ja Jums ir kāda iekšējā orgāna slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija),
* ja Jūs lietojat zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību,

‑ ja Jums ir aknu slimība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku,

‑ ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

**Nelietojiet Rivaroxaban Viatris** **un izstāstiet ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Viatris, nepieciešama šādos gadījumos:**

* ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kas var būt tādos gadījumos, kā, piemēram:

▪ smaga nieru slimība, jo nieru darbība var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,

▪ ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību (skatīt arī punktu „Citas zāles un Rivaroxaban Viatris”),

▪ asins recēšanas traucējumi,

▪ ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,

▪ kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atviļņa slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā), vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,

▪ tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),

▪ plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi ir paplašināti un pildīti ar strutām (bronhektāzes), vai kādreiz ir bijusi plaušu asiņošana,

* ja Jums ir sirds vārstuļa protēze,
* ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu,
* ja ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.

**Pastāstiet ārstam** pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Ja Jums nepieciešama** **operācija**

‑ ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

- Ja Jūsu operācijā tiek lietots katetrs vai injekcija mugurkaulā (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):

▪ ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Viatris pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,

▪ nekavējoties izstāstiet ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

**Bērni un pusaudži**

**Rivaroxaban Viatris terapijas uzsākšanas iepakojums nav ieteicams lietošanai personām vecumā līdz 18 gadiem**, jo tas ir īpaši izstrādāts pieaugušo pacientu ārstēšanai un nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem.

**Citas zāles un Rivaroxaban Viatris**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

**- Ja Jūs lietojat**

▪ dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās nav paredzētas tikai ārīgai lietošanai uz ādas,

* ketokonazola tabletes (ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai **–** kad organisms saražojis pārāk lielu daudzumu kortizola),

▪ dažas zāles bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns),

▪ dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),

▪ citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidogrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns vai acenokumarols),

▪ pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),

▪ dronedaronu, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai,

* dažas zāles depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI).

**Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums**, jo var pastiprināties Rivaroxaban Viatris iedarbība. Ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja ārsts uzskatīs, ka Jums ir palielināts kuņģa vai zarnu čūlu veidošanās risks, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu terapiju.

**- Ja Jūs lietojat**

▪ kādas zāles pret epilepsiju (fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu),

▪ asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli, ko lieto depresijas gadījumā,

▪ rifampicīnu, antibiotikas.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Viatris lietošanas, **ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums,** jo var samazināties Rivaroxaban Viatris efektivitāte. Ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Viatris un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet Rivaroxaban Viatris, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies Rivaroxaban Viatris lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Rivaroxaban Viatris var izraisīt reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, neizmantojiet nekādus instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

**Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Rivaroxaban Viatris**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jālieto Rivaroxaban Viatris kopā ar ēdienu.

Norijiet tableti(-es), ieteicams uzdzerot ūdeni.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar ārstu par citiem Rivaroxaban Viatris lietošanas veidiem. Tieši pirms lietošanas tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni. Pēc šī maisījuma lietošanas nekavējoties jāturpina ēdienreize.

Ja nepieciešams, ārsts var ievadīt Jums sasmalcinātu Rivaroxaban Viatris tableti caur kuņģa zondi.

**Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Viatris 15 mg tablete divas reizes dienā pirmās 3 nedēļas. Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Viatris 20 mg tablete reizi dienā.

Šis Rivaroxaban Viatris 15 mg un 20 mg terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai pirmajām četrām ārstēšanas nedēļām.

Pēc šī iepakojuma izlietošanas ārstēšana jāturpina ar Rivaroxaban Viatris 20 mg vienu reizi dienā, kā ārsts Jums teicis.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izlemt samazināt terapijas devu pēc 3 nedēļām uz vienu Rivaroxaban Viatris 15 mg tableti vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir augstāks par asins recekļa veidošanās risku.

**Kad lietot Rivaroxaban Viatris**

Lietojiet tableti katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tableti katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

**Ja esat lietojis Rivaroxaban Viatris vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Viatris tablešu. Pārāk daudzu Rivaroxaban Viatris tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

**Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Viatris**

* Ja Jūs lietojat vienu 15 mg tableti divas reizes dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to tiklīdz atceraties. Nelietojiet vairāk kā divas 15 mg taletes vienā dienā. Ja esat aizmirsis lietot devu, Jūs varat lietot divas 15 mg tabletes vienā reizē, lai vienas dienas kopējā deva būtu divas tabletes (30 mg). Nākamajā dienā jāseko, lai tiktu lietota viena 15 mg tablete divas reizes dienā.

‑ Ja Jūs lietojat vienu 20 mg tableti reizi dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Vienā dienā nelietojiet vairāk nekā vienu tableti, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nākamo tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot vienu tableti reizi dienā kā parasti.

**Ja Jūs pārtraucat lietot Rivaroxaban Viatris**

Nepārtrauciet Rivaroxaban Viatris lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Rivaroxaban Viatris ārstē un aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Rivaroxaban Viatris var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Viatris var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

**Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:**

* **Asiņošanas pazīmes**
* asiņošana smadzenēs vai galvaskausa iekšpusē (simptomi var būt galvassāpes, vienpusējs vājums, vemšana, krampji, samazināts apziņas līmenis un kakla stīvums. Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!),
* ilga vai pārmērīga asiņošana,
* izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojama tūska, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija,

Ārsts varētu izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

* **Nopietnu ādas reakciju pazīmes**
* ādas izsitumi, kas kļūst lielāki un intensīvāki, pūslīši vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
* zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asins analīzēs un sistēmas slimību (DRESS sindroms).

Šīs blakusparādības sastopamas ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

* **Smagas alerģiskas reakcijas pazīmes**
* sejas, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās.

Šīs smagās alerģiskās reakcijas sastopamas ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un retāk (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

**Iespējamo blakusparādību apkopojums**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

‑ sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu,

‑ kuņģa, zarnu asiņošana, asiņošana no dzimumorgāniem un urīnizvades sistēmas (tai skaitā asins piejaukums urīnam un masīva menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, smaganu asiņošana,

‑ asiņošana acī (tai skaitā asiņošana acu baltumos),

‑ asiņošana ķermeņa audos vai dobumos (hematoma, asinsizplūdumi),

‑ asins atklepošana,

‑ ādas vai zemādas asiņošana,

‑ asiņošana pēc operācijas,

‑ asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskas brūces,

‑ ekstremitāšu pietūkums,

‑ sāpes ekstremitātēs,

‑ nieru darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

‑ drudzis,

‑ sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja,

‑ zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),

‑ vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nespēks), galvassāpes, reibonis, ģībšana,

‑ izsitumi, nieze,

‑ asins analīzēs var vērot paaugstinātu dažu aknu enzīmu līmeni.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

‑ asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausa iekšienē (skatīt iepriekš asiņošanas pazīmes),

‑ asiņošana locītavās, kas rada sāpes un pietūkumu,

‑ trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, kas nodrošina asinsreci),

‑ alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,

‑ aknu darbības traucējumi (var atklāt ārsta veiktajās analīzēs),

‑ asins analīzēs var būt palielināts bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu līmenis vai trombocītu skaits,

‑ ģībonis,

‑ slikta pašsajūta,

‑ paātrināta sirdsdarbība,

‑ sausa mute,

‑ nātrene.

**Reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 1000 cilvēkiem)

‑ asiņošana muskuļos,

‑ holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, tai skaitā aknu šūnu bojājumi (aknu iekaisums, tai skaitā aknu bojājums),

* ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte),

‑ lokalizēta tūska,

‑ asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī kā komplikācija sirds manipulācijai, kad kājas ārtērijā tiek ievadīts katetrs (pseidoaneirisma).

**Ļoti reti** (var skart līdz 1 cilvēku no 10 000 cilvēkiem)

* eozinofīlu – balto granulocītu asins šūnu veids ­ uzkrāšanās, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofilā pneimonija).

**Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

‑ nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas,

- nieru asiņošana dažreiz ar asiņu klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru nespēju pareizi darboties (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija),

‑ palielināts spiediens kāju un roku muskuļos pēc asiņošanas, kas var radīt sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (saspiešanas sindroms pēc asiņošanas).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Viatris**

Uzglabāt šī zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera vai pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 2 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Rivaroxaban Viatris satur**

‑ Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur attiecīgi 15 mg vai 20 mg rivaroksabana.

‑ Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts. Skatīt 2. punktu „Rivaroxaban Viatris satur laktozi un nātriju”.

Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols (3350), talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

**Rivaroxaban Viatris ārējais izskats un iepakojums**

Rivaroxaban Viatris 15 mg apvalkotās tabletes ir sārtas vai ķieģeļsarkanas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 6,4 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „3” otrā pusē.

Rivaroxaban Viatris 20 mg apvalkotās tabletes ir sarkanbrūnas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltu malu (diametrs 7,0 mm) ar „RX” iespiedumu vienā pusē un „4” otrā pusē.

Terapijas uzsākšanas iepakojums pirmajām 4 nedēļām: katrs 49 apvalkoto tablešu iepakojums pirmajām 4 nedēļām satur:

vienu kastīti ar 42 rivaroksabana 15 mg apvalkotām tabletēm (trīs blisteriepakojumi pa 14 x 15 mg apzīmēti ar saules un mēness simboliem) un vienu kastīti ar 7 rivaroksabana 20 mg apvalkotām tabletēm (apzīmētas šādi: 22. diena, 23. diena, 24. diena, 25. diena, 26. diena, 27. diena un 28. diena).

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

**Ražotājs**

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1

Bad Homburg,

Hesse,

61352,

Vācija

Mylan Hungary Kft,

Mylan utca 1,

Komárom,

H-2900,

Ungārija

Medis International (Bolatice)

Prumyslova 961/16,

Bolatice,

74723,

Čehija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ.s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft  Tel: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tel: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tel: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 210 0 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z. o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 21 412 72 00 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Sími: +353 (0) 87 1160 | | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Tel: +354 540 8000 | | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 (0)-2 612 46921 | | **Suomi/Finland**  Viatris OY  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu