

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀLU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 27,90 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀLU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši dzeltenas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL4” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Rivaroxaban Accord 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*

Pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Accord 2,5 mg divas reizes dienā, jālieto arī 75 – 100 mg ASS dienā vai 75 -100 mg ASS dienā papildus vai nu 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 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšana ar rivaroksabanu 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 Accord 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 Accord 2,5 mg divas reizes dienā jāizvērtē atkarībā no notikuma vai procedūras veida un antiagregantu režīma.

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

- ar nesenu AKS kombinācijā ar ASS un klopidoģrelu/tiklopidīnu (skatīt 4.1. apakšpunktu), un
- pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ kombinācijā ar ASS un, ja piemērojams, īslaicīgu klopidoģrela 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) nomaiņošana ar rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomaiņošana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Pacientiem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

Pirmajās divās terapijas nomaiņšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabanu, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Accord lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Parenterālo antikoagulantu nomaiņošana ar rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā rivaroksabana 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 Accord 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 Accord 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc Rivaroxaban Accord nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Accord paredzēts iekšķīgai lietošanai.
Tabletes var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Accord tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Sasmalcinātu tableti 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 (fondaparīnu 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 trombolītiskiem līdzekļiem 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

Rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā drošums un efektivitāte AKS pacientiem ir pētīta, vienlaicīgi to lietojot ar antitrombotiskiem līdzekļiem ASS monoterapijā vai ASS plus klopīdogrelu/tiklopidīnu.

Pacientiem ar KAS/PAS, kuriem ir augsts išēmisko notikumu risks, rivaroksabana 2,5 mg lietošanas divas reizes dienā efektivitāte un drošums tika pētīti tikai kombinācijā ar ASS.

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

Ārstēšana kombinācijā ar citiem antiagregantiem, piemēram, prasugrelu un tikagreloru, nav pētīta, un tā nav ieteicama.

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Accord, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Accord 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 atbilstoši 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 rivaroksabanu 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 Accord 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).

Rivaroksabanu 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 Accord 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, nesteroidiem 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. un 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar rivaroksabanu 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 atvēršanas 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 plus klopidoģrelu 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 plus klopidoģrelu 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 vienlaicīgi 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 (*transcatheter aortic valve replacement* -TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Accord.

Pacienti ar insultu un/vai PIL anamnēzē

Pacienti ar AKS

Rivaroksabans 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 Accord 2,5 mg.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

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

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 Accord 2,5 mg devas 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 Accord 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 Accord 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 izzīmējamu bojājumu.

Informācija par palīgvielām

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

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 par 2,6 / 2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7 / 1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu vai HIV proteāzes inhibitoriem, nav ieteicama. Šo zāļu aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no 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 $C_{\max}$ pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un $C_{\max}$ pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un $C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā ir 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 SSAI vai SNRI-par kuriem ir ziņota 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 C_{through} 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 kopā 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, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav noteikta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc rivaroksabans 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

Rivaroksabans 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 nelabvēlīgās 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 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās 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 (DzVT), 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 DzVT 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 plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
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

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk) (2. tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: asiņošanas* un anēmijas gadījumi pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu III fāzes pieaugušo un pediatrikās populācijas 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
VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DzVT, 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 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/ PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** [#]

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

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums pieaugušajiem un pediatrikās populācijas pacientiem ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā
 ļoti bieži ($\geq 1/10$),
 bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),
 retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$),
 reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$),
 ļoti reti ($< 1/10\,000$),
 nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula: visas nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā*, kā arī divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos pediatrikās populācijas 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			Eozinofila pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā smaganu asiņošana un asiņošana no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā	Nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspiešanas (<i>compartment</i>) sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināta LDH koncentrācija ^A , paaugstināta lipāzes koncentrācija ^A , paaugstināta amilāzes koncentrācija ^A ,			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanērisma ^C		

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

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

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

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana 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 atbilstoši 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.

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*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 ieguvumu/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 rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu asiņošanu vai citas nevēlamas blakusparādības (skatīt apakšpunktu “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās plazmas iedarbības pieaugumu.

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

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

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 jāitirē 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 aminokapronekābes 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. Rivaroksabana trombīna (aktivētais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*prothrombin time*-PT) 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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time*-aPTT) un HepTest 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).

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]. Pivotalā, dubultklā 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. Vidējais ārstēšanas laiks bija 13 mēneši un kopējais ārstēšanas laiks ilga līdz gandrīz 3 gadiem. 93,2 % pacientu kā papildu terapiju saņēma ASS plus tienopiridīnu un 6,8 % pacientu saņēma tikai ASS. No pacientiem, kuri saņēma divu antiagregantu terapiju, 98,8 % saņēma klopidoģrelu, 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 dienas 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 biomarkieru koncentrāciju ieteicams lietot 2,5 mg rivaroksabana kombinācijā ar acetilsalicilskābes (ASS) monoterapiju vai ASS plus klopidoģrelu 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 analizē konstatēja nomināli ticamu stenta trombozes sastopamības samazināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 4. tabulu). Galvenā drošuma iznākuma (ne-koronārās artērijas šuntēšanas (KAS) TIMI masīvas asiņošanas) 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 ķirurģisku iejaukšanos asiņošanas novēršanai.

5. tabulā ir parādīti efektivitātes rezultāti pacientiem, kas saņēma perkutāno koronāro intervenci (PKI). Drošuma rezultāti šajā subgroupā pacientiem, kuri saņēma PKI, tika salīdzināti ar vispārējiem drošuma rezultātiem.

80 % pacientu, kuri piedalījās pētījumā, bija paaugstināts biomarkieru (troponīns vai CK-MB) līmenis un iepriekš nebija insults vai pārejoša išēmiska lēkme.

4. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS2 TIMI 51

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesen diagnosticētu akūtu koronāro sindromu ^{a)}	
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5 114 n(%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība ^{b)}	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) modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija

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

* statistiski pārkāps

** nomināli ticams

5. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51 pacientiem, kuri saņem PKI

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesenu diagnosticētu akūtu koronāro sindromu, kuri saņēma PKI ^{a)}	
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg, divas reizes dienā, N=3114 n (%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība ^{b)}	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) modificēta ārstēt plānoto pacientu populācija (ārstēt plānoto pacientu kopējā analīze stenta trombozei)

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

** nomināli ticams

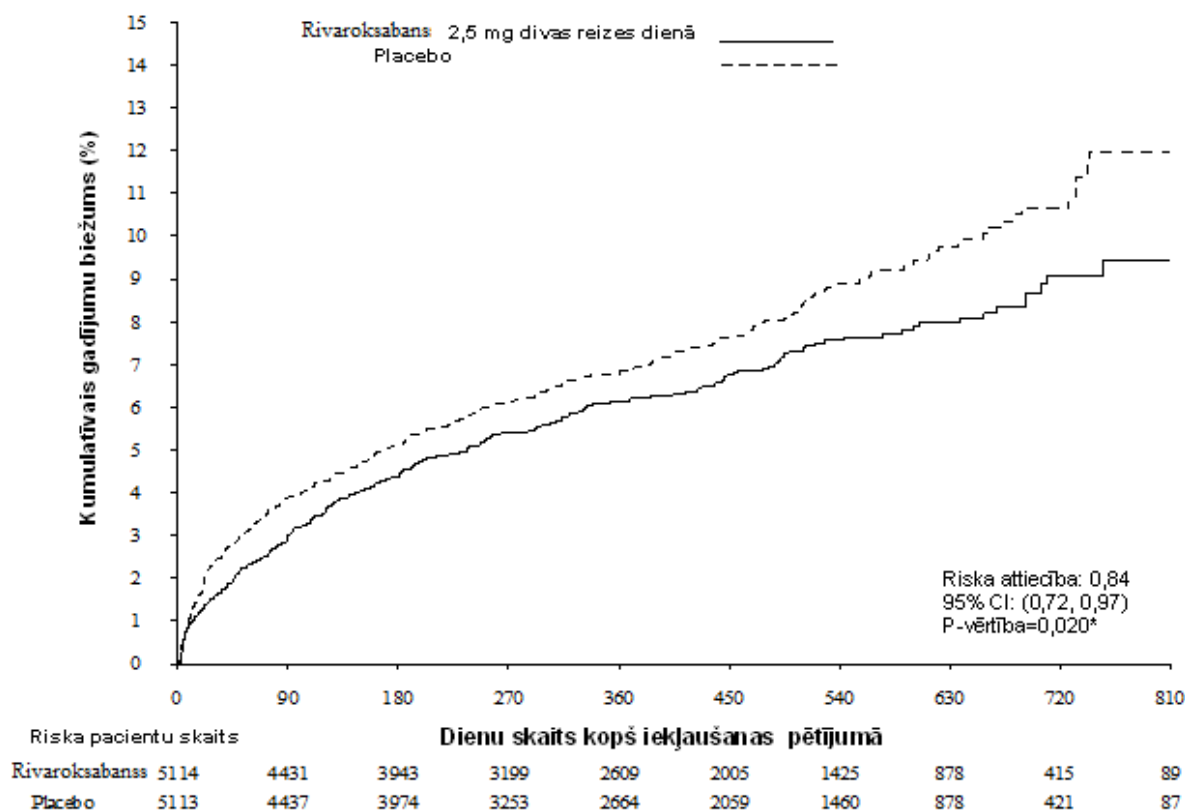
6. tabula: Drošuma rezultāti III fāzes pētījumā ATLAS ACS 2 TIMI 51

Pētījuma populācija	Pacienti ar nesenu diagnosticētu akūtu koronāro sindromu ^{a)}	
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā, N=5 115 n (%) Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība ^{b)}	Placebo N=5 125 n(%)
Ne-KAŠ TIMI masīva asiņošana*	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001	19 (0,4 %)
Letāla asiņošana	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 pārlišana 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 primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (KV nāve, MI vai insults)



KAS/PAS

III fāzes COMPASS pētījumā (27 395 pacienti, 78,0% vīriešu, 22,0% sievietes) tika demonstrēta rivaroksabana efektivitāte un drošums KV nāves, MI un insulta (salikts kritērijs) profilaksē pacientiem ar KAS vai simptomātisku 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, 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 (smagas asiņošanas gadījumi 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 % vs 7,0%) un 0,70 (95% TI 0,6-0,8) pacientiem vecumā < 75 gadiem (3,6% vs 5,0%). Vērtējot smagu 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% vs 2,5%) un 1,53 (95% TI 1,2-1,9) pacientiem vecumā < 75 gadiem (2,6% vs 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; notikumu biežums kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā bija 0,39 / 100 pacienta gadiem pantoprazola 40 mg vienu reizi dienā grupā un 0,40 / 100 pacienta gadiem placebo vienu reizi dienā grupā.

7. tabula: Efektivitātes rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

Pētījuma populācija	Pacienti ar KAS/PAS ^{a)}					
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā N=9152		ASS 100 mg vienu reizi dienā N=9126			
	Pacienti ar notikumiem	KM %	Pacienti ar notikumiem	KM %	Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība ^{b)}
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 populācija, primārā analīze

b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; *Log-Rank* p-vērtība

* Primārā efektivitātes iznākuma samazināšanās bija statistiski pārkāta.

TI: ticamības intervāls; KM %: Kaplāna-Meijera analīze par kumulatīvo saslimstības risku pēc 900 dienām; KV: kardiovaskulāra; MI: miokarda infarkts.

8. tabula: Drošuma rādītāji III fāzes pētījumā COMPASS

Pētījuma populācija	Pacienti ar KAS/PAS ^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā, N=9152 n (kum. risks %)	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=9126 n (kum.risks %)	Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība ^{b)}
Smaga asiņošana saskaņā ar modificēto ISTH klasifikāciju	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Letāla asiņošana	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

Pētījuma populācija

Pacienti ar KAS/PAS a)

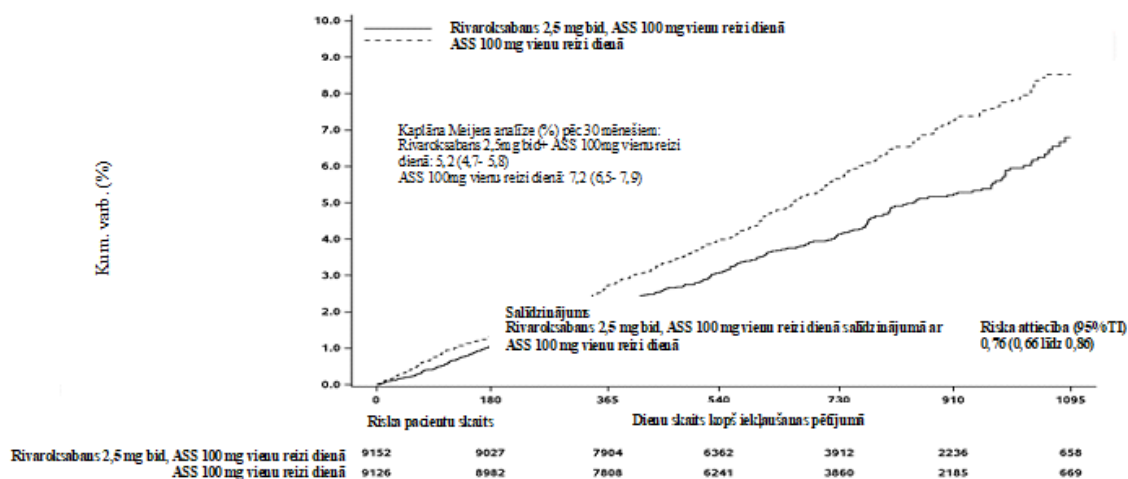
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 2,5 mg divas reizes dienā kombinācijā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā, N=9152 n (kum. risks %)	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=9126 n (kum.risks %)	Riska attiecība (95 % TI) p-vērtība b)
- Asiņošana, kurai nepieciešama hospitalizācija (neletāla, ne kritiski svarīgā orgānā, 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
Smaga kuņģa-zarnu trakta asiņošana	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Smaga intrakraniāla asiņošana	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) ārstēt plānoto pacientu populācija, primārā analīze

b) salīdzinājumā ar ASS 100 mg; Log-Rank p-vērtība

TI: ticamības intervāls; Kum. risks: kumulatīvais saslimstības risks (Kaplāna-Meijera analīze) pēc 30 mēnešiem; ISTH: Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība; MI: miokarda infarkts

2. attēls: Laiks līdz primārā efektivitātes mērķa kritērija gadījumam (insults, MI vai KV nāve) pētījumā COMPASS



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

Pacienti pēc nesenas apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūras simptomātiskas PAS dēļ Pivotalā 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. Pacienti tika atļauts papildus saņemt klopidoģrela 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] $\leq 0,80$ vai kāju pirksta brahiālais indekss [KPBI] $\leq 0,60$ pacientiem bez iepriekšējas ekstremitātes revaskularizācijas vai PBI $\leq 0,85$ vai KPBI $\leq 0,65$ pacientiem ar iepriekšēju ekstremitātes revaskularizāciju). Pacienti, kuriem bija nepieciešama duāla antiagregantu terapija > 6 mēneši, vai jebkura papildu antiagregantu terapija, izņemot ASS un klopidoģrelu, 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 klopidoģrela 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 iznākums ^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)*}
- MI	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- 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 notikuma dēļ (jebkura apakšējā ekstremitāte)	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 Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

^{e)} Vienpusējas p-vērtības pamatā ir log-rank tests, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopidoģrela (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 pārkāta.

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 nesēnām apakšējās ekstremitātes revaskularizācijas procedūrām simptomātiskas PAS dēļ ^{a)}		
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 (KAS/bez KAS)	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 $\geq 5\text{g/dl}$ / Hct samazināšanos $\geq 15\%$	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, nemasīva 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 Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopīdogrela (vienīgais kovariāts) lietošanas ārstēšanā.

^{d)} Divpusējā p-vērtība aprēķināta, par pamatu izmantojot log-rank testu, kas stratificēts pēc procedūras veida un klopīdogrela (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. Pacienti bija jābūt simptomātiskai HF vismaz 3 mēnešus un kreisā kambara izsviedes frakcijai (LVEF-left ventricular ejection fraction) $\leq 40\%$ 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 divas reizes dienā grupā un placebo grupā ar HR = 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 vs 11,63, HR: 0,98; 95% TI: 0,87 līdz 1,10; p = 0,743). MI notikumu biežums 100 pacientgados (rivaroksabans vs placebo) bija 2,08 vs 2,52 (HR 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 (HR: 0,66; 95%

CI: 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 (HR = 0,80; 95% TI 0,43 - 1,49; $p = 0,484$). Rivaroksabana grupā, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīgs ISTH lielas asiņošanas pieaugums (notikuma biežums 100 pacientgados: 2,04 vs 1,21, HR 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 aklīnātu 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 notikumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulti 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 ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes devas perorālā absorbcija 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 C_{max} . 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 dienā. Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas 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 C_{max} 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 C_{max}) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti iejaucā ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrās 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, V_{ss} 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 fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas 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 absorbcijas 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.

Dažādas 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 veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu 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 veselīgiem 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, kuru 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 lieto 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) ir 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 E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamats PT bija aptuveni 13 s un slīpne 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, lietojot 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 juvenīlu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Efeki, kurus 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 uzrāda 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

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes
Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 28, 56, 98, 100, 168 vai 196 apvalkotām tabletēm vai perforēti dozējamo vienību blisteri kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm.
ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 30 vai 90 apvalkotās tabletes.
ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu, nepārtrauktas vītnes polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 500 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 smalcināšana

Tablešu sasmalcināšana

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš pārbaudot, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievades vietas, jāizvairās no rivaroksabana ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu uzsūkšanos un līdz ar to arī zāļu iedarbības mazināšanos. Pēc 2,5 mg tablešu ievadīšanas tūlītēja enterālā barošana nav nepieciešama.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/001-011

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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 Accord 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 27,90 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Gaiši sārtas līdz sārtas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu "IL1" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 venozās trombembolijas 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 Accord un tad jāturpina to lietot reizi dienā, sākot ar nākamo dienu, kā iepriekš.

DzVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

Ieteicamā akūtas DzVT 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 DzVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DzVT 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 DzVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DzVT vai PE, vai ar recidivējošu DzVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējoša DzVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DzVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DzVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Accord 10 mg vienu reizi dienā, novēro DzVT vai PE recidīvu, jāapsver rivaroksabana 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 DzVT 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 DzVT 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, DzVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Accord terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Rivaroxaban Accord jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg rivaroksabana 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomaiņš ar rivaroksabanu

Pacientiem, kuri saņem DzVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Rivaroksabana nomaiņš ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

Nomainot rivaroksabana terapiju ar KVA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas iespēja. Nomainot terapiju ar jebkādu alternatīvu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekama antikoagulācija. Jāņem vērā, ka rivaroksabans var veicināt INR paaugstināšanos.

Pacientiem, kuriem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

Pirmajās divās terapijas nomaiņšanas dienās jāizmanto standarta sākotnējā KVA deva, un pēc tam jāizmanto KVA deva atbilstoši INR analīzēm. Laika periodā, kad pacienti saņem gan rivaroksabanu, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Accord devas lietošanas. Tiklīdz rivaroksabana 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 rivaroksabanu

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk rivaroksabana 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.

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, kad būtu jālieto nākamā rivaroksabana 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 Accord 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).
- DzVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DzVT 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 novērtējais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DzVT 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 Accord 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami, tāpēc rivaroksabans nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Accord paredzēts iekšķīgai lietošanai.

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

Tablešu smalcināšana

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

Sasmalcinātu tableti 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 varikozē, arteriovenozas malformācijas veidojumi, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks 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 Accord, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Accord lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo, 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 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 rivaroksabanu 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 Accord 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 Accord 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 Accord lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (tādiem, kā, ketokonazols, itraconazols, 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), acetilsalicilskābe (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 atvēršanas slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaicīgi 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.

Pacienti 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 (*transcatheter aortic valve replacement* -TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Accord .

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot rivaroksabanu/apiksabānu/edoksabānu/dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu 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 Accord nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija, jo rivaroksabana 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 Accord 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 Accord 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 Accord satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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 par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonazolu, itraconazolu, 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 C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} 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 C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Antikoagulant

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 SSAI vai SNRI-par kuriem ir ziņota 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 nomaiņšanas laikā vēlaties noteikt varfarīna farmakodinamisko iedarbību, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabana C_{through} 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 kopā 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, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav noteikta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc rivaroksabans 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

Rivaroksabans 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 nelabvēlīgās 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 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

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

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozas 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 (DzVT), 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
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 ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapijai	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	18 244	5 mg kopā ar ASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3 256**	5 mg kopā ar ASS	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk) (2. tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

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

Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Venozas trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozas trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DzVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	28 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem

Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** [#]

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

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņoto nelabvēlīgo reakciju sastopamības biežums ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$);

ļoti reti ($< 1/10\,000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula: visas nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā*, kā arī divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos pediatriiskās populācijas 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			

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Acu bojājumi				
Asinsizplūdums acī (tai skaitā asinsizplūdums konjunktīvā)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Deguna asiņošana, asins atklepošana			Eozinofila pneimonija	
Kuņģa-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, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināta transamināžu koncentrācija	Aknu darbības traucējumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs ^A , paaugstināta GGT koncentrācija ^A	Dzelte, paaugstināta konjugētā bilirubīna koncentrācija (ar vai bez vienlaicīgas ALAT koncentrācijas paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulārs bojājums)		

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
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 ekstremitātē ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspiešanas (<i>compartment</i>) sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā palielināta kreatinīna koncentrācija asinīs, palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (tai skaitā vājums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tai skaitā savārgums)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināta LDH koncentrācija ^A , paaugstināta lipāzes koncentrācija ^A , paaugstināta amilāzes koncentrācija ^A			

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (tai skaitā pēcoperācijas anēmija un asiņošana no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulārā pseidoaneirisma ^C		

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

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

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

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana 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.

Rivaroksabana lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai lielākas devas, ierobežotās absorbcijas 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 absorbciju.

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 jāitrē 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 aminokapronekābes 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. Rivaroksabana trombīnu (aktivētais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*prothrombin time-PT*) 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. Pacienti 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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time-aPTT*) un HepTest 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 (DzVT) 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 sāka 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 DzVT, neletāla PE un nāve) biežumu un nozīmīgu VTE (proksimāla DzVT, nefatāla PE un VTE-saistīta nāve) biežumu, kas ir pirms tam noteiktie primārās un sekundārās efektivitātes beigu punkti. Visos trīs pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DzVT, 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 vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	p	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 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 %)	

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 reizi dienā un salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg 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 rivaroksabana ar citiem farmakoloģiskajiem tromboprolifakses 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; TI 95 %, 0,43 – 0,91); drošuma populācija). Spēcīgu asiņošanu novēroja 35 (0,4 %) un 29 (0,3 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabana un standarta aprūpes grupā (riska attiecība 1,10; TI 95 %, 0,67-1,80). Tādējādi rezultāti bija atbilstoši pivotālos, randomizētos pētījumos iegūtiem rezultātiem.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

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

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

Einstein DzVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DzVT tika pētīta DzVT ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 DzVT 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 saņēma PE terapiju un recidivējošas DzVT 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 DzVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kuru pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā 1 197 pacientiem ar DzVT vai PE tika pētīta recidivējošas DzVT un PE profilakse. Atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena pacientiem pēc 6 līdz 12 mēnešu ilgas venozās trombembolijas terapijas ārstēšanas ilgums tika pagarināts papildus par 6 vai 12 mēnešiem. Rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DzVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DzVT 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 DzVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DzVT 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 rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95 %: 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 DzVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, 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 6. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p = 0,0026$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 1,123 (0,749-1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar riska attiecību 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, riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95 %: 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 riska attiecību 0,493 (PI 95 %: 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	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

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

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

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DzVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 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 venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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), riska attiecība: 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 venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā N=1 107	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1 131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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 %)

* $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,26 (0,14–0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=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 DzVT, 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 novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas, bez iejaukšanās pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, bez vēža slimības vēsturē, rivaroksabāns tika nozīmēts DzVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kad bija nepieciešama hospitalizācija, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 – 0,74) uroģenitālā asiņošanā un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā ar aklinātu apstiprināto mērķa kritēriju rivaroksabana 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 notikumi 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 atsauces zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas epizožu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes devas perorālā absorbcija 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 C_{max} . 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 dienā. Pie Augstāku rivaroksabana devu gadījumā novērojama ierobežota absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas 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 C_{max} 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 C_{max}) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrās 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, V_{ss} 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 fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas 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 absorbcijas 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.

Dažādas 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 veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu 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 veselīgiem 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 veselīgiem 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, kuru 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, kuri rivaroksabanu lieto VTE profilaksei 10 mg vienu reizi dienā, 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 E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata 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 bāzlinijas 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, lietojot 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.

Efeki, kurus 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 uzrāda 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

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)

Hipromeloze2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 5, 10, 14, 28, 30, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm, vai perforēti dozējamu vienību blisteri kartona kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm.

ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu, nepārtrauktas vītnes polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 500 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

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo 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 ievades vietas, jāizvairās no rivaroksabana ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu uzsūkšanos un līdz ar to arī zāļu iedarbības mazināšanos. Pēc 10 mg tablešu ievadīšanas tūlītēja enterālā barošana nav nepieciešama.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/012-023

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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 Accord 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 20,920 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Sarkanās krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 5,00 mm diametrā, ar iespaidumu "IL" vienā pusē un "2" 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 (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 Accord 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

DzVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā akūtas DzVT 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 DzVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

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

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējoša DzVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgās DzVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DzVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot rivaroksabana 10 mg vienu reizi dienā, novēro DzVT vai PE recidīvu, jāapsver rivaroksabana 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 DzVT 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 DzVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu ilgās DzVT 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, DzVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Accord terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām.

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Rivaroxaban Accord jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg rivaroksabana 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar Rivaroxaban Accord bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem jāuzsāk pēc 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.
- Pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 30 kg, jāskatās Zāļu apraksts citām rivaroksabanu saturošām zālēm granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai formā kas pieejamas tirgū.

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 rivaroksabanu

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, kad INR (*International Normalised Ratio*-INR) ir $\leq 3,0$.
- DzVT, PE terapiju un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Rivaroksabana nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Ja pacientiem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

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 rivaroksabanu, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Tiklīdz rivaroksabana lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskās populācijas pacienti

Bērniem, kuriem Rivaroxaban Accord terapija tiek nomainīta ar KVA, nepieciešams turpināt lietot Rivaroxaban Accord vēl 48 stundas pēc pirmās KVA devas lietošanas. Pēc 2 vienlaicīgas lietošanas dienām un pirms nākamās Rivaroxaban Accord devas lietošanas pacientam jānosaka INR vērtība. Ieteicams turpināt vienlaicīgu Rivaroxaban Accord un KVA lietošanu, līdz INR ir $\geq 2,0$. Tiklīdz Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabanu

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

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet Rivaroxaban Accord un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā rivaroksabana 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 Accord 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);
- DzVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DzVT 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 DzVT 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 pediatriskās populācijas pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bērni un pusaudži ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums <50 mL/min/1,73 m²): Rivaroxaban Accord nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban Accord 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 nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pediatrijas pacientiem deva tiek noteikta ņemot vērā ķermeņa masu.

Dzimums

Devas piemērošana pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pacienti, kuriem paredzēta kardioversija

Pacientiem, kuriem nepieciešama kardioversija, drīkst uzsākt Rivaroxaban Accord terapiju vai turpināt tā lietošanu.

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, transezofageālās ehokardiogrammas vadītai kardioversijai Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms

kardioversijas jādūdz sniegt apstiprinājumu, ka Rivaroxaban Accord ir ticis lietots atbilstoši rekomendācijām. Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju un nosakot tās ilgumu, jāņem vērā vispāratzītas vadlīnijas par antikoagulantu lietošanas rekomendācijām pacientiem, kuri saņem kardioversiju.

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

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

Pediatriskā populācija

Rivaroxaban Accord drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta, lietojot pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei. Dati nav pieejami, tāpēc bērniem līdz 18 gadu vecumam zāles nav ieteicams lietot citām indikācijām, izņemot VTE ārstēšanu un VTE recidīvu profilaksi.

Lietošanas veids

Pieaugušajiem

Rivaroxaban Accord paredzēts iekšķīgai lietošanai.
Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Accord tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban Accord 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam. Sasmalcinātu Rivaroxaban Accord tableti 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 Accord 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 rivaroksabana 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 intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks 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 krūts barošanas periods (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 Accord, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Accord lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo, 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 Accord 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 Accord 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 Accord lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73m²).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Accord 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 (skatīt 4.5. apakšpunktu). 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 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 atvēršanas slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaicīgi 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 (*transcatheter aortic valve replacement* -TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Accord.

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI 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 (*transient ischaemic attack*, TIA).

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

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot rivaroksabanu/apiksabānu/edoksabānu/dabigatrānu eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantu, 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.

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 hematamai, 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 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 Accord 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 Accord 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 Accord lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekosa 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 Accord satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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 pediatriiskajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatriiskās 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 par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonazolu, itraconazolu, 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 C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes,

salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} 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) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 SSAI vai SNRI-par kuriem ir ziņota 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 C_{trough} 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 kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitori), 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, HepTest) (skatīt 5.1.apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroxaban Accord 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Accord ir kontrindicēts krūts barošanas periodā (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

Rivaroksabanam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās 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 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās 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 (DzVT), 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 DzVT 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, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapiju	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 saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk) (2.tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

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

Indikācija	Jebkāda veida asiņošana	Anēmija
Vēnozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Vēnozās trombembolijas profilakse medikamentozī ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DzVT, 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 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** [#]

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

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Sastopamības biežumi ir definēti kā
 ļoti bieži ($\geq 1/10$);
 bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
 retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);
 reti ($\geq 1/10\,000$ 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 pētījumos pediatrikās 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			Eozinofila pneimonija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana (iesk. asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās), holestāze, hepatīts (tai skaitā hepatocelulāri bojājumi)		
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 ekstremitātēs ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspišanas (<i>compartment</i>) sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematuriju un menorāģiju ^B), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, izraisītās hipoperfūzijas dēļ, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu)	Lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanerisma ^C		

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

B: novērots ļoti bieži DzVT, 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 nepalīelinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana 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 rivaroksabanu, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*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 atkārtošanās novēršana

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 pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatriskās populācijas 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 %). Pusaudžiem 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. Pediatriskās populācijas 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. Tādejādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam 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 rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu asiņošanu vai citas nevēlamas blakusparādības (skatīt apakšpunktu “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Par bērniem ir nepietiekama informācija. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju, 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, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

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 jāitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības, ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronekābes 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. Rivaroksabana trombīnu (aktivētais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*prothrombin time*-PT) 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.

Pacienti, kuri lietoja rivaroksabanu DzVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT 5/95 procentilēs (Neoplastin) 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg 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 procentīlēs, 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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time*-aPTT) un HepTest 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 mcg/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 sliekšnis 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) (risks attiecība (HR) 0,79; TI 95 %, 0,66-0,96; p<0,001 līdzvērtīgumam). Drošuma populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi notika 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,70% gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15 % gadā) (risks attiecība 0,79; TI 95 %, 0,65 – 0,95; p=0,015 pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz intention-to-treat (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24 % gadā) (risks

attiecība 0,88; TI 95 %, 0,74 – 1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam, $p = 0,117$ pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analizē atspoguļoti 4. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55 % no laika (vidējais 58 %; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabana efekts neatšķīrās centra TTR limenī (*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 (PI 95 %, 0,49 līdz 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 vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	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

5. tabula: drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	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
Kritiska 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

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. 6704 pacienti ar ne valvulāru ātriņu fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne - centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē reālas dzīves apstākļos. XANTUS pētījumā CHADS2 vidējais rādītājs bija 1,9 un HAS-BLED vidējais rādītājs 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 pacientu gadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientu gadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientu gadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientu gadiem. Šie novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

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

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

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

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

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

1. grupa saņēma 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (pacienti ar kreatinīna klīrensu 30 - 49 ml/min saņēma 10 mg vienu reizi dienā) kopā ar P2Y12 inhibitoriem. 2. grupa saņēma 2,5 mg rivaroksabāna 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 pēc rivaroksabāna 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 ASS lietošana.

Primārais drošuma mērķa kritērijs - klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi, tika novērots 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) un 167 (24,0 %) pacientiem attiecīgi 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā (RA 0,59; 95% TI 0,47-0,76; p<0,001 un RA 0,63; TI 95 %, 0,50-0,80; p<0,001 attiecīgi). Sekundārais mērķa kritērijs (saliktais kardiovaskulāru notikumu 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 rivaroksabāna lietošanas shēma uzrādīja ievērojamu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazināšanos, salīdzinot ar KVA shēmu, pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stenta ievietošanu.

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

DzVT, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

Rivaroksabāna klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabāna efektivitāti sākotnējās un ilgstošas akūtas DzVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

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

Einstein DzVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DzVT tika pētīta DzVT ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 DzVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4 832 pacienti ar akūtu PE, kuri saņēma PE terapiju un recidivējošas DzVT 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 DzVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kuru pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā 1 197 pacientiem ar DzVT vai PE tika pētīta recidivējošas DzVT un PE profilakse. Atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena pacientiem pēc 6 līdz 12 mēnešu ilgas venozās trombembolijas terapijas ārstēšanas ilgums tika pagarināts papildus par 6 vai 12 mēnešiem. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DzVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DzVT 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 DzVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DzVT 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95 %: 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 DzVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, 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); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar riska attiecību 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95 %: 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 riska attiecību 0,493 (PI 95 %: 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	Rivaroksabans^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/KVA^{b)} 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 DzVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

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

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

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DzVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/KVA^{b)} 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 DzVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 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 venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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), riska attiecība: 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 venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā N=1 107	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1 131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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 %)

* $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,26 (0,14–0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=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 DzVT, 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 novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas, bez iejaukšanās pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, bez vēža slimības vēsturē, rivaroksabāns tika nozīmēts DzVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kad bija nepieciešama hospitalizācija, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija,

radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 - 0,74) uroģenitālā asiņošana un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskās populācijas 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 pediatriskās populācijas 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 fondaparīnuksu 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 period 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% CI 0,4% - 3,0%)	5 (13,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1,5%, 95% CI 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% - 7,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+asimptomātisks bojājums+nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6,3%, 95% CI 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% - 17,4%)
Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Letāla vai ne-letāla plaušu embolija	1 (0,3%, 95% CI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% - 3,1%)

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

Rivaroksabana efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatrikajai populācijai un DzVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatrikajai populācijai salīdzinājumā ar DzVT/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 klirensu (CrCl) <50 ml/min), bet 61 pacientu grupā, kas saņēma varfarīnu (INR 2,0-3,0). Trombembolijas notikumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulti 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 pētījuma rezultātus atsauces zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolijas notikumu profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem pieaugušajiem.

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes devas perorālā absorbcija 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 C_{max} .

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas absorbcijas 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 absorbciju 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 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 absorbcija ar samazinātu biopieejamību un absorbcijas 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 C_{max} 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 C_{max}) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrums 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 lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas absorbcijas ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, tāpēc rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu

lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu absorbciju 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. Izklijes tilpums ir vidēji liels, V_{ss} 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 V_{ss} 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 alometrisku 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 fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas 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 absorbcijas 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 alometrisku vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda ($t_{1/2}$) aprēķinātās ģeometriskās vidējās vērtības saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem samazinās jaunāka vecuma grupās, un iegūtās vērtības 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.

Dažādas 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 pediatriko 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 par 1,2 reizēm), 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 par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. 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 atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

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

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru 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 mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²) nav pieejami.

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu akūtas dziļo vēnu trombozes (DzVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozētais intervāls) 2 – 4 stundas un aptuveni

24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90 % intervāls) vērtības pediatriiskās populācijas 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 (mcg/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	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. (*once daily*) = vienu reizi dienā, b.i.d. (*twice daily*) = divas reizes dienā, t.i.d. (*three times daily*) = 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 mcg/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 E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata 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, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta, ja lietošanas indikācija ir 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.

Efekti, kurus 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 uzrāda 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. Galvenokārt rivaroksabanam novērota laba panesamība, izņemot pārāk lielas farmakodinamiskās aktivitātes pazīmes. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)
Nātrijs laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Macrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E 171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm vai perforēti dozējami vienību blisteri kastītēs ar 10 x 1, 100 x 1 tabletēm. ABPE ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu, nepārtrauktas vītnes polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 500 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.

Tablešus sasmalcināšana

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo 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 ievades vietas, jāizvairās no rivaroksabana ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu uzsūkšanos un līdz ar to arī zāļu iedarbības mazināšanos. Pēc 15 vai 20 mg tablešu ievadīšanas nekavējoties jāseko enterālajai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/20/1488/024-038

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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 Accord 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 27,90 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Tumši sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu "IL3" vienā pusē un gludu otru pusi.

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 (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

Pediātriskā populācija

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem

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

Rivaroxaban Accord 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina zāļu lietošana vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

DzVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā akūtas DzVT 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 DzVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DzVT 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 DzVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DzVT vai PE, vai ar recidivējošu DzVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama ilgstoša profilaktiska recidivējoša DzVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgas DzVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DzVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Accord 10 mg vienu reizi dienā, novēro DzVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Accord 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 DzVT 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 DzVT 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, DzVT/PE ārstēšanai ir pieejams Rivaroxaban Accord terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām (skatīt 6.5. apakšpunktu).

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā jālieto 15 mg divas reizes dienā (1. - 21. diena), pacientam Rivaroxaban Accord jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg rivaroksabana 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

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

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

- Ķermeņa masa no 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.
- Pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 30 kg, jāskatās Zāļu apraksts citām rivaroksabanu saturošām zālēm granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai formā kas pieejamas tirgū.

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 rivaroksabanu

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, kad INR (*International Normalised Ratio*-INR) ir $\leq 3,0$.
- DzVT, PE terapiju un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE terapija un recidīvu profilakse pediatrikās populācijas pacientiem:
KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Rivaroksabana nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Ja pacientiem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

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 rivaroksabanu, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Accord lietošana tiek pārtraukta, INR analīzi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikie pacienti

Bērniem, kuriem Rivaroxaban Accord terapija tiek nomainīta ar KVA, nepieciešams lietot Rivaroxaban Accord vēl 48 stundas pēc pirmās KVA devas lietošanas. Pēc 2 vienlaicīgas lietošanas dienām un pirms nākamās Rivaroxaban Accord devas lietošanas pacientam jānosaka INR vērtība. Ieteicams turpināt vienlaicīgu Rivaroxaban Accord un KVA lietošanu, līdz INR ir $\geq 2,0$. Tiklīdz Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabanu

Pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk rivaroksabana 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.

Rivaroksabana nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet rivaroksabana lietošanu un ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā rivaroksabana 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 Accord 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);
- DzVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DzVT 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 novērtējais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DzVT 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 $50 - \leq 80$ ml/min/1,73 m²): devas piemērošana nav nepieciešama, pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem un ierobežotiem datiem par pediatriskās populācijas pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bērni un pusaudži ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Accord lietošana nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban Accord 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 Accord terapiju vai turpināt tā lietošanu. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antikoagulantu terapiju, transezofageālās ehokardiogrammas vadītai kardioversijai Rivaroxaban Accord 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 Accord ir ticis lietots atbilstoši rekomendācijām. Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju un nosakot tās ilgumu, jāņem vērā vispāratzītas vadlīnijas par antikoagulantu lietošanas rekomendācijām pacientiem, kuri saņem kardioversiju.

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

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Pieaugušie

Rivaroxaban Accord paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2.apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Accord tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban Accord 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam. Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži ar ķermeņa masu vairāk nekā 50 kg

Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabana granulas iekšķīgi lietojamās 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 nesena bijusi gastrointestināla čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku, nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze,

arteriovenoza malformācija, asinsvadu aneirisma vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks 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).

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, ieskaitot cirozes pacientus ar *Child Pugh B* un *C*

Grūtniecība un krūts barošanas periods (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 Accord, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Accord 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 atbilstoši 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 Accord 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 Accord 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 Accord lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73m²)

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Accord 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). 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 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 atvīļņa slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaicīgi 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

Rivaroksabana nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (*transcatheter aortic valve replacement* -TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Accord.

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

Ir pieejami klīniskie dati no intervences pētījuma ar primāro mērķi izvērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI 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 (*transient ischaemic attack*- TIA).

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

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

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulantu (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot rivaroksabanu/apiksabānu/edoksabānu/dabigatrānu eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantu, 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.

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

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 pediatrikajā populācijā nav zināms. Turpmāk tekstā norādītie dati par mijiedarbību pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatrikās 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 par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonzolu, itraconazolu, 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 C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} 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) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 SSAI vai SNRI-par kuriem ir ziņota 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 C_{trough} 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 kopā 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, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc rivaroksabans ir kontrindicēts krūts barošanas periodā (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

Rivaroksabanam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās 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 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās 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 (DzVT), 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 DzVT 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, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklodipīna terapiju	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 saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk) (2. tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatrikās 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
DzVT, 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 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** [#]

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

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ 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*, kā arī divos II fāzes pētījumos un divos III fāzes pētījumos pediātriskās 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			Eozinofila 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, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās)		
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 ekstremitātēs ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspiešanas (<i>compartment</i>) sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģiju ^B), 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 ievadišanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu)	Lokalizēta tūska ^A		

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Izmeklējumi				
	Paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoaneirisma ^C		

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

B: novērots ļoti bieži DzVT, 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 apkopšanai tika izmantota iepriekš noteikta selektīva pieeja. Nevēlamo blakusparādību sastopamība nepalielinājās un pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana 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. Tādējādi, ja tiek atzīti par piemērotiem, papildus atbilstoši 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 rivaroksabanu, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*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.

Pediātriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE atkārtotās novēršana

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 pediatrikās populācijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabana un salīdzinošās terapijas drošuma rādītāji dažādās pediatriko pacientu vecuma grupās visumā bija līdzvērtīgi. Kopumā rivaroksabana terapijas drošuma profils 412 bērniem un pusaudžiem līdzinājās pieaugušo populācijas datiem un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, tomēr jāņem vērā datu vērtējuma ierobežojumi saistībā ar nelielo pacientu skaitu. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pediatrikās populācijas 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 pediatrikās populācijas pētījumos bieži (4,6 %) ziņots par trombocitopēniju, kas novērota arī pieaugušo pacientu pēcreģistrācijas uzraudzībā. Pediatrikās populācijas 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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam 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 rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu asiņošanu vai citas nevēlamas blakusparādības (skatīt apakšpunktu "Rīcība asiņošanas gadījumā"). Par bērniem ir nepietiekama informācija. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju, 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, bet šāds līdzeklis nav noteikts bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

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 jāitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronekābes un aprotinīna lietošanu pieaugušajiem, kuri saņem rivaroksabana. Tāpat nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri saņem rivaroksabana.. Nav zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes ar desmopresīnu izmantošanai (cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabana. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabana 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. Rivaroksabana trombīnu (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*prothrombin time*-PT) 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 rivaroksabana DzVT 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 rivaroksabana 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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time*-aPTT) un HepTest 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 mcg/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 sliekšnis 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 rivaroksabanu 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 (HR) 0,79; TI 95 %, 0,66-0,96; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam). Drošuma populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi notika 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,70 % gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15 % gadā) (riska attiecība 0,79; TI 95 %, 0,65 – 0,95; $p = 0,015$ pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz intention-to-treat (ITT) analīzi, primārie notikumi notika 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12 % gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24 % gadā) (riska attiecība 0,88; TI 95 %, 0,74 – 1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam, $p = 0,117$ pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analīzē atspoguļoti 4. tabulā.

Starptarvarfarīna grupas pacientiem INR bija terapeitiskā diapazona robežās (no 2,0 līdz 3,0) ar vidēji 55 % no laika (vidējais 58 %; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). 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 (PI 95 %, 0,49 līdz 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 vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	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

5. tabula: drošuma rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	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
Kritiska 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

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. 6704 pacienti ar ne valvulāru ātriņu fibrilāciju tika iesaistīti insulta un ne- centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiska embolisma profilaksē reālas dzīves apstākļos. XANTUS pētījumā CHADS2 vidējais rādītājs bija 1,9 un HAS-BLED vidējais rādītājs 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 pacientu gadiem. Par letālu asiņošanu tika ziņots 0,2 uz 100 pacientu gadiem un par intrakraniālu asiņošanu 0,4 uz 100 pacientu gadiem. Par insultu vai ne-CNS sistēmisku emboliju tika ziņots 0,8 uz 100 pacientu gadiem. Šie novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcregistrācijas, bez iekļaušanās pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 162 000 pacientu no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem, kam nebija vārstuļu priekškambaru fibrilācija. Išēmiska insulta gadījumu biežums bija 0,70 (95% TI 0,44–1,13) uz 100 pacientgadiem. Asiņošana, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,43 (95% TI 0,31 - 0,59) intrakraniālai asiņošanai, 1,04 (95% TI 0,65 - 1,66) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,41 (95% TI, 0,31 -0,53) uroģenitālā asiņošanā un 0,40 (95% TI 0,25 - 0,65) cita veida asiņošanai.

Pacienti, kuriem tiek veikta kardioversija

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru, izpētes pētījumā ar maskētu rezultāta novērtējumu (X-VERT), tika iesaistīti 1504 pacienti (iepriekš 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, RA 0,50; TI 95 %0,15-1,73; modificēta ITT (*intention-to-treat*) populācija). Būtisku drošuma rezultātu (masīva asiņošana) novēroja 6 (0,6%) un 4 (0,8 %) pacientiem attiecīgi rivaroksabana grupā (n=988) un KVA grupā (n=499) (RA 0,76; TI 95 % 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 PKI ar stenta ievietošanu

Tika veikts randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums (PIONEER AF-PKI) 2124 pacientiem ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tika veikta PKI 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 TIA 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 pēc rivaroksabana 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 ASS lietošanu.

Primārais drošuma mērķa 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; TI 95 % 0,47-0,76; p<0,001 un RA 0,63; TI 95 % 0,50-0,80; p<0,001 attiecīgi). Sekundārais kritērijs (saliktais kardiovaskulāru notikumu KV nāve, MI vai insults) 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 PKI ar stenta ievietošanu.

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

DzVT, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

Rivaroksabana klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu rivaroksabana efektivitāti sākotnējās un ilgstošās akūtas DzVT un PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē.

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

Einstein DzVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DzVT tika pētīta DzVT ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 DzVT 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 saņēma PE terapiju un recidivējošas DzVT 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 DzVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā 1 197 pacientiem ar DzVT vai PE tika pētīta recidivējošas DzVT un PE profilakse. Atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena pacientiem pēc 6 līdz 12 mēnešu ilgas venozās trombembolijas terapijas ārstēšanas ilgums tika pagarināts papildus par 6 vai 12 mēnešiem. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DzVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DzVT 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). rivaroksabana 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabana 10 mg vienu reizi dienā salīdzināja ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

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

Einstein DzVT 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95 %: 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 DzVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, 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); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar riska attiecību 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95 %: 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 riska attiecību 0,493 (PI 95 %: 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	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

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

8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DzTV* un *Einstein PE* apkopotā analīze

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DzVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīva asiņošana) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 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 venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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), riska attiecība: 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 venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā N=1 107	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1 131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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 %)

* $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,26 (0,14–0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=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 DzVT, 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 novērojumi reālas dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcregistrācijas, bez iekļaušanās pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, bez vēža slimības vēsturē, rivaroksabāns tika nozīmēts DzVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kad bija nepieciešama hospitalizācija, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālā asiņošanai,

0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 – 0,74) uroģenitālā asiņošana un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskās populācijas 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 pediatriskās populācijas 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 sinus 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 fondaparīnuksu 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 period 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% CI 0,4% - 3,0%)	5 (13,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+asimptomātisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1,5%, 95% CI 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% - 7,6%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+asimptomātisks bojājums+nav izmaiņu atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	21 (6,3%, 95% CI 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% - 17,4%)
Normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	128 38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE+masīva asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Letāla vai ne-letāla plaušu embolija	1 (0,3%, 95% CI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% - 3,1%)

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

Rivaroksabana efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE pediatrikajai populācijai un DzVT/PE pieaugušo pacientu populācijai, tomēr proporcionāli asiņošanas biežums bija augstāks VTE pediatrikajai populācijai salīdzinājumā ar DzVT/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 notikumi radās 12% pacientu, kuri randomizēti rivaroksabana grupā (4 išēmiski insulti 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 pētījuma rezultātus atsauces zālēm, kas satur rivaroksabanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās venozas trombembolijas notikumu profilaksei, (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbējamība

Sekojošā informācija ir pamatota ar datiem par pieaugušajiem.

Rivaroksabans absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabana 2,5 mg un 10 mg tabletes devas perorālā absorbējamība 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 C_{max} .

Lietojot tukšā dūšā 20 mg tableti, samazinātas absorbējamības 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 absorbējamību un augstu orālo biopieejamību. 15 mg un 20 mg rivaroksabans jālieto kopā ar pārtiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rivaroksabana farmakokinētiskā iedarbība ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg 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 absorbējamība ar samazinātu biopieejamību un absorbējamības 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 C_{max} 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 C_{max}) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidrums 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 lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav novērotas absorbējamības ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, tāpēc rivaroksabana absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Relatīvās biopieejamības samazināšanās pēc lielāku devu

lietošanas (mg/kg ķermeņa masas) liecina par ierobežotu absorbciju 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. Izklijes tilpums ir vidēji liels, V_{ss} 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 V_{ss} 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 fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas 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 absorbcijas 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 alometrisku vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība ir vidēji 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda ($t_{1/2}$) aprēķinātās ģeometriskās vidējās vērtības saskaņā ar populācijas FK modelēšanas datiem samazinās jaunāka vecuma grupās, un iegūtās vērtības 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.

Dažādas 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 pediatriko 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 par 1,2 reizēm), 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 par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. 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 atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

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

Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuru 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 mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²) nav pieejami.

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kas saņēma rivaroksabanu akūtas dziļo vēnu trombozes (DzVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozētais intervāls) 2 – 4 stundas un aptuveni

24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90 % intervāls) vērtības pediatrikās populācijas 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 (mcg/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	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. (*once daily*) = vienu reizi dienā, b.i.d. (*twice daily*) = divas reizes dienā, t.i.d. (*three times daily*) = 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 mcg/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 E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata 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 veselīem cilvēkiem.

Pediatrikās populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta, ja lietošanas indikācija ir insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru 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.

Efeki, kurus 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 uzrāda 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 mazuliem līdz 3 mēnešiem ilgi, sākot ar 4. dienu pēc dzimšanas. Galvenokārt rivaroksabanam novērota laba panesamība, izņemot pārāk lielas farmakodinamiskās aktivitātes pazīmes. Nav novērotas specifisku mērķa orgānu toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm, vai perforēti dozējumu vienību blisteri ar 10 x 1, 100 x 1 tabletēm.

ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu, nepārtrauktas vītnes polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu un indukcijas blīvējuma starpliku. Iepakojuma lielums ir 500 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

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš parliecinoties, ka zonde kuņģī novietota pareizi. Zonde pēc tam jāizskalo ar ūdeni. Tā kā rivaroksabana uzsūkšanās ir atkarīga no zāļu ievades vietas, jāizvairās no rivaroksabana ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu uzsūkšanos un līdz ar to arī zāļu iedarbības mazināšanos. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban Accord 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/20/1488/040-053

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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 Accord 15 mg apvalkotās tabletes

Rivaroxaban Accord 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 20,92 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 27,90 mg laktozes (monohidrāta veidā), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Rivaroxaban Accord 15 mg: sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 5,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL” vienā pusē un “2” un otrā pusē.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tumši sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL3” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

DzVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

Ieteicamā akūtas DzVT 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 DzVT un PE ārstēšanai un profilaksei.

Pacientiem ar DzVT 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 DzVT vai PE, kas nav saistīti ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, ar neizprovocētu DzVT vai PE, vai ar recidivējošu DzVT vai PE anamnēzē, jāapsver ilglaicīga terapija.

Ja ir nepieciešama papildzināta profilaktiska recidivējoša DzVT un PE ārstēšana (pēc vismaz 6 mēnešus ilgās DzVT vai PE terapijas pabeigšanas), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem DzVT vai PE recidīva risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, tiem, kuriem ir komplikētas blakusslimības vai kuriem pēc ilgstošas profilakses, lietojot Rivaroxaban Accord 10 mg vienu reizi dienā, novēro DzVT vai PE recidīvu, jāapsver Rivaroxaban Accord 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 DzVT 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 DzVT 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 Accord 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 Accord jālieto nekavējoties, lai nodrošinātu 30 mg rivaroksabana 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 Accord jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar rivaroksabanu

Pacientiem, kuri saņem DzVT, PE terapiju un recidīvu profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Rivaroxaban Accord terapija jāuzsāk, tiklīdz starptautiskais standartizētais koeficients (*International Normalised Ratio-INR*) ir $\leq 2,5$.

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

Rivaroksabana nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

Ja pacientiem rivaroksabana terapija tiek nomainīta ar KVA, KVA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$.

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 rivaroksabanu, gan KVA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk nekā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās rivaroksabana devas lietošanas. Tiklīdz Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabanu

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, tā lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroksabana nomaiņošana ar parenterāliem antikoagulantiem

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā rivaroksabana 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 Accord 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:

- DzVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un recidivējošas DzVT 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 novērtējais asiņošanas risks pacientam pārsniedz recidivējošas DzVT 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

Rivaroksabans 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 Accord 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 Accord paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tablešu sasmalcināšana

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Rivaroxaban Accord tableti tieši pirms lietošanas var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt pēc tam lietot iekšķīgi. Pēc sasmalcinātas Rivaroxaban Accord 15 mg vai 20 mg apvalkotās tabletes lietošanas, nekavējoties jāseko ēdienam. Sasmalcinātu tableti var ievadīt arī caur kuņģa zondi (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/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 intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Vienlaicīga terapija ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu u.tml.), heparīna derivātiem (fondaparīnuks 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 krūts barošanas periods (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 Accord, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot īpaši uzmanīgi gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Rivaroxaban Accord lietošana jāpārtrauc, ja sākas nopietna asiņošana (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālo, 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 atbilstoši 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi 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 atvēršanas slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Pacienti ar vēzi

Pacientiem ar ļaundabīgu slimību vienlaicīgi 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 (*transcatheter aortic valve replacement* -TAVR) operācija. Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tāpēc nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabans nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Rivaroxaban Accord.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*- DOAC), ieskaitot rivaroksabanu/apiksabānu/edoksabānu/dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem

anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

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

Rivaroxaban Accord nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem nepieciešama trombolīze vai plaušu embolēktomija, jo rivaroksabana 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 Accord 15 mg/Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. 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 par 2,6/2,5 reizēm un rivaroksabana vidējās C_{max} pieaugumu par 1,7/1,6 reizēm ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Šī iemesla dēļ rivaroksabana lietošana pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketakonazolu, itakonazolu, 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 C_{max} pieaugumu 1,4 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar klaritromicīnu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} 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) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Maz ticams, ka mijiedarbība ar flukonazolu ir klīniski nozīmīga lielākajai daļai pacientu, taču iespējams, ka tā varētu būt potenciāli nozīmīga augsta riska pacientiem. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 SSAI vai SNRI-par kuriem ir ziņota 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 C_{trough} 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 kopā 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, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošums un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rivaroksabans 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

Rivaroksabana drošums un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc rivaroksabans ir kontrindicēts krūts barošanas periodā (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

Rivaroksabanam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par tādām blakusparādībām kā ģībonis (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās 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 pieauguši pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos lietoja rivaroksabanu.

1. tabula: III fāzes pētījumos pētīto pieaugušo un pediatrikās 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 (DzVT) , 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 DzVT 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, lietojot vienlaicīgi ar ASS vai ASS plus klopidoģrela vai tiklopidīna terapiju	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 saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

** Pētījumā VOYAGER PAD

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar rivaroksabana lietošanu bija asiņošana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” tālāk) (2.tabula). Biežākie ziņotie asiņošanas veidi bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: asiņošanas* un anēmijas gadījumi pieaugušiem un pediatrikās 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
DzVT, 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 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar KAS/PAS	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem**
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem [#]	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem *** [#]

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

** Pētījumā COMPASS bija zema anēmijas sastopamība, jo nevēlamo blakusparādību informācijas apkopošanai izmantota selektīva pieeja.

*** Nevēlamo blakusparādību apkopošanai tika izmantota selektīva pieeja

[#] Pētījumā VOYAGER PAD

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Rivaroksabana terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem ir apkopots 3. tabulā tālāk, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ 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 pētījumos pediatriiskās 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			Eozinofila 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, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu darbības traucējumi, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	Dzelte, paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās), 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 ekstremitātēs ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs ilgstošas saspišanas (<i>compartment</i>) sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģiju ^B), nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis)				Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, izraisītās hipoperfūzijas dēļ, ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu)	Lokalizēta tūska ^A		

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Izmeklējumi				
	Paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas				
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums, izdalījumi no brūces ^A		Vaskulāra pseidoanērisma ^C		

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

B: novērots ļoti bieži DzVT, 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 pēc šo pētījumu analīzes netika konstatētas jaunas nevēlamas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabana 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 atbilstoši 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 rivaroksabanu, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, ilgstošas saspiešanas sindroma (*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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam 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 rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu asiņošanu vai citas nevēlamas blakusparādības (skatīt apakšpunktu “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs 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 absorbciju.

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 pavadītajas 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 jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās. Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības ievērojamas asiņošanas gadījumā jāapsver asinsreces speciālistu konsultācijas iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Ir ierobežota pieredze par traneksamīnskābes lietošanu un nav pieredzes par aminokapronekābes 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. Rivaroksabana trombīnu (aktīvetais II faktors) inhibīcija un ietekme uz trombocītiem nav pierādīta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (*prothrombin time*-PT) 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 DzVT 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 procentīlēs, 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 endogēnā trombīna sintēzē, salīdzinot ar 4 faktoru PKK (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktīvetais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time*-aPTT) un HepTest ir rādītāji, kas ilglaiēcīgi 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

DzVT, PE ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse

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

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

Einstein DzVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DzVT tika pētīta DzVT ārstēšana un recidivējošas DzVT 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 DzVT 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 saņēma PE terapiju un recidivējošas DzVT 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 DzVT*, gan *Einstein PE* pētījumā salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, kas pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā 1 197 pacientiem ar DzVT vai PE tika pētīta recidivējošas DzVT un PE profilakse. Atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena pacientiem pēc 6 līdz 12 mēnešu ilgas venozās trombembolijas terapijas ārstēšanas ilgums tika pagarināts papildus par 6 vai 12 mēnešiem. 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā salīdzināja ar placebo.

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

Einstein Choice tika pētīti 3 396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DzVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6-12 mēnešu ilgu antikoagulantu terapiju, lai novērstu letālu PE vai ne-letālu simptomātisku recidivējošu DzVT 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 DzVT vai letālas vai ne-letālas PE saliktais kritērijs.

Einstein DzVT 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,69 (PI 95%: 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 DzVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/KVA ^{b)} 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 DzVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DzVT	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, 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 5. tabulu) rivaroksabans demonstrēja līdzvērtīgu efektivitāti enoksaparīnam/KVA attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu ($p = 0,0026$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība: 1,123 (0,749 - 1,684)). Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) tika ziņots ar riska attiecību 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 riska attiecība rivaroksabanam pret varfarīnu bija 0,642 (PI 95 %: 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 riska attiecību 0,493 (PI 95 %: 0,308-0,789).

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

Pētījuma populācija	4 832 pacienti ar simptomātisku akūtu PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 2 419	Enoksaparīns/KVA^{b)} 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 DzVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

Tika veikta *Einstein DzVT* un *PE* pētījumu iznākumu iepriekš definēta apkopotā analīze (skatīt 6. tabulu).

6. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumu *Einstein DzTV* un *Einstein PE* apkopojuma analīze

Pētījuma populācija	8 281 pacienti ar simptomātisku akūtu DzVT un PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N = 4 150	Enoksaparīns/KVA^{b)} 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 DzVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DzVT	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, pēc tam KVA

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

Iepriekš definētais tīrais klīniskais ieguvums (primārās efektivitātes iznākums plus masīvas asiņošanas notikumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar riska attiecību 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 venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabans^{a)} 6 vai 12 mēneši N = 602	Placebo 6 vai 12 mēneši N = 594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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), riska attiecība: 0,185 (0,087 - 0,393)

Einstein Choice pētījumā (skatīt 8. 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.

8. tabula: efektivitātes un drošuma rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein Choice*

Pētījuma populācija	3 396 pacienti turpināja recidivējošas venozās trombembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā N=1 107	Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā N=1 127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1 131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartīļu diapazons]	349 [189-362] dienas	353 [190-362] dienas	350 [186-362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DzVT	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 (neklīniskais ieguvums)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (pārākums) rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā vs ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=0,26 (0,14–0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksabans 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; riska attiecība=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 DzVT, 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 novērojumi reālās dzīves apstākļos ir atbilstoši izstrādātajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcreģistrācijas, bez iekļaušanas pētījumā vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, bez vēža slimības vēsturē, rivaroksabāns tika nozīmēts DzVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski acīmredzamu VTE/trombembolisku notikumu biežums uz 100 pacientgadiem, kad bija nepieciešama hospitalizācija, bija robežās no 0,64 (95% TI 0,40 - 0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95% TI 2,11 - 2,51) Vācijā. Asiņošana, kuras rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, radās ar notikumu biežumu uz 100 pacientgadiem 0,31 (95% TI 0,23 - 0,42) intrakraniālai asiņošanai, 0,89 (95% TI 0,67 - 1,17) kuņģa-zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95% TI 0,26 - 0,74) uroģenitālā asiņošana un 0,41 (95% TI 0,31 - 0,54) cita veida asiņošanai.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

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

Pediatriskā populācija

Rivaroxaban Accord terapijas uzsākšanas iepakojums ir īpaši izstrādāts pieaugušo pacientu ārstēšanai, un tas nav piemērots lietošanai pediatriskās populācijas pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Rivaroksabāns absorbējas ātri, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 2 - 4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabāna 2,5 mg un 10 mg tabletes devas perorālā absorbcija 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 rivaroksabāna AUC vai C_{max} .

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

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

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

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

Zāļu biopieejamība (AUC un $C_{\max}$) bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai 20 mg rivaroksabana tableti lietoja veselu vai arī sasmalcinātu tableti ielauca ābolu biezenī vai izšķīdināja ūdenī, lai ievadītu caur kuņģa zondi, kam sekoja šķidr 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, V_{ss} 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 fecēm. Atlikusī 1/3 no devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrecijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvas vielas veidā, galvenokārt aktīvas renālas 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 absorbcijas 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.

Dažādas 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 veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu 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 veselīgiem 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), mēreniem (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, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši 1,5, 1,9 un 2,0 reizes, salīdzinot ar veselīgiem 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, kuru 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 akūtas dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšanai pa 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90% prognozētais intervāls) 2 – 4 stundas un aptuveni 24 stundas pēc devas (aptuveni parādot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas starplaikā) bija attiecīgi 215 (22 – 535) un 32 (6 – 239) µg/l.

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 E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, pamata 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 veselīgiem cilvēkiem.

Pediatrikā populācija

Rivaroxaban Accord terapijas uzsākšanas iepakojums ir īpaši izstrādāts pieaugušo pacientu ārstēšanai, un tas nav piemērots lietošanai pediatrikā populācijas 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.

Efeki, kurus 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 uzrāda 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

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas rivaroksabana tabletes ūdenī un ābolu biezenī saglabā stabilitāti līdz 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Terapijas uzsākšanas iepakojums 4 nedēļām:

Caurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteris maciņā satur 49 apvalkotās tabletes:

42 Rivaroxaban Accord 15 mg apvalkotās tabletes un 7 Rivaroxaban Accord 20 mg apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Rivaroksabana tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar 50 ml ūdens, un pēc tam ievadīt caur nazogastrālo zondi vai kuņģa barošanas zondi, iepriekš parliecinoties, 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. Pēc sasmalcinātas rivaroksabana 15 mg vai 20 mg tabletes lietošanas nekavējoties jāseko enterālajai barošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/20/1488/039

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spānija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nīderlande

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 atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*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, vai nozīmīgu (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 ordinēs/lietos Rivaroxaban Accord. Izglītojošo materiālu mērķis ir paaugstināt informētību par potenciālu asiņošanas risku Rivaroxaban Accord terapijas laikā un nodrošināt vadlīnijas rīcības taktikai.

Ārsta izglītojošo materiālu komplektam jāsaturs:

- zāļu apraksts;
- izrakstīšanas vadlīnijas;
- pacienta brīdinājuma kartīte [tekstu skatīt Pielikumā III].

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo Izrakstīšanas vadlīniju saturs un forma kopā ar komunikācijas plānu ar katras dalībvalsts atbildīgajām institūcijām pirms izglītojošo materiālu izplatīšanas tās teritorijā.

Izrakstīšanas vadlīnijām jāsaturs sekojoši svarīgi drošuma norādījumi:

- informācija par populācijām, kam ir paaugstināts asiņošanas risks;
- ieteikumi par devas samazināšanu riska populācijām;
- rīcības plāns pārdozēšanas gadījumā;
- vadlīnijas par terapijas maiņu uz un no rivaroksabana;
- 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 līdzī Pacienta brīdinājuma kartīti, kura ievietota zāļu iepakojumā;
 - nepieciešamību informēt veselības aprūpes speciālistus, ka pacients lieto Rivaroxaban Accord, 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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 2,5 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes
10 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/001-008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS 2,5 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletes

rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS (10 x 1 TABLETE), (100 x 1 TABLETE) 2,5 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS 2,5 MG (KALENDĀRA IEPAKOJUMS AR 14 TABLETĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletes
rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KASTĪTE UN MARKĒJUMS 2,5 MG ABPE PUDELEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.
90 apvalkotās tabletes.
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/009-011 (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, neattiecas uz pudeles marķējumu)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, neattiecas uz pudeles marķējumu)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, neattiecas uz pudeles marķējumu)
SN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, neattiecas uz pudeles marķējumu)
NN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, neattiecas uz pudeles marķējumu)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 10 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 apvalkotās tabletes
10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
10 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/012-020

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Accord 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 10 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletes

rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS (10 x 1 TABLETE), (100 x 1 TABLETE) 10 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS 10 MG (KALENDĀRA IEPAKOJUMS AR 14 TABLETĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletes
rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

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
STARPIEPAKOJUMA**

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN MARĶĒJUMS 10MG ABPE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/021-023 (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 10 mg (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
SN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
NN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 15 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
42 apvalkotās tabletes
48 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/20/1488/024-035

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 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 15 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletes

rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS (10 x 1 TABLETE, 100 x 1 TABLETE) 15 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS 15 MG (KALENDĀRA IEPAKOJUMS AR 14 TABLETĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletes
rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

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

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN MARĶĒJUMS 15MG ABPE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
500 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/036-038 (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 15 mg (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
SN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
NN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 20 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
42 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/20/1488/040-050

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroxaban Accord 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 20 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletes

rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS (10 x 1 TABLETE, 100 x 1 TABLETE) 20 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS 20 MG (KALENDĀRA IEPAKOJUMS AR 14 TABLETĒM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletes
rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

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
STARPIEPAKOJUMA**

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN MARĶĒJUMS 20MG ABPE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 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 laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
100 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/051-053 (attiecas tikai uz pudeles marķējumu, neattiecas uz ārējo kartona iepakojumu)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 20 mg (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
SN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)
NN (attiecas tikai uz ārējo kartona iepakojumu, bet neattiecas uz pudeles marķējumu)

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 Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
apvalkotās tabletes
rivaroxabanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra sarkanā apvalkotā tablete 1., 2. un 3. nedēļai satur 15 mg rivaroksabana.
Katra tumši sarkanā apvalkotā tablete 4. nedēļai satur 20 mg rivaroksabana.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Katrs 49 apvalkoto tablešu iepakojums 4 nedēļu terapijai satur:
42 apvalkotās tabletes ar 15 mg rivaroksabana
7 apvalkotās tabletes ar 20 mg rivaroksabana

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Terapijas uzsākšanas iepakojums

Šis terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai ārstēšanai pirmajās 4 nedēļās.

DEVAS

1. līdz 21. diena: Viena 15 mg tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar pārtiku.

No 22. dienas: Viena 20 mg tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar pārtiku.

1. līdz 21. diena: 15 mg, 1 tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar pārtiku.

No 22. dienas: 20 mg, 1 tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar pārtiku.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1488/039

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 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

MACIŅŠ TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (42 APVALKOTĀS TABLETES 15 MG UN 7 APVALKOTĀS TABLETES 20 MG) (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
apvalkotās tabletes
rivaroxabanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra sarkanā apvalkotā tablete 1., 2. un 3. nedēļai satur 15 mg rivaroksabana.
Katra tumši-sarkanā apvalkotā tablete 4. nedēļai satur 20 mg rivaroksabana.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Katrs 49 apvalkoto tablešu iepakojums satur:
42 apvalkotās tabletes ar 15 mg rivaroksabana
7 apvalkotās tabletes ar 20 mg rivaroksabana

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: 15 mg, 1 tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar pārtiku.

No 22. dienas: 20 mg, 1 tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar pārtiku.

DEVAS UN DOZĒŠANAS SHĒMA

1. līdz 21. diena: Viena 15 mg tablete divas reizes dienā (viena 15 mg tablete no rīta un viena vakarā) kopā ar pārtiku.

No 22. dienas: Viena 20 mg tablete vienu reizi dienā (jālieto vienā un tajā pašā laikā) kopā ar pārtiku.

Sākotnējā ārstēšana

Rivaroxaban Accord 15 mg divas reizes dienā

Pirmās 3 nedēļas

Turpmākā ārstēšana

Rivaroxaban Accord 20 mg vienu reizi dienā

Sākot no 4. nedēļas

Lai nodrošinātu turpmāko ārstēšanu, apmeklējiet ārstu.

Jālieto kopā ar pārtiku.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Terapijas sākums
15 mg
divas reizes dienā
Uzsākšanas datums
1. NEDĒĻA, 2. NEDĒĻA, 3. NEDĒĻA
DIENA 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

saules simbols
mēness simbols

Devas maiņa
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
vienu reizi dienā
katru dienu jālieto vienā un tajā pašā laikā
Devas maiņas datums
4. nedēļa
22. DIENA 23. DIENA 24 DIENA 25 DIENA 26 DIENA 27 DIENA 28 DIENA

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

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 FUTRĀLĪ (42 APVALKOTĀS
TABLETES 15 MG UN 7 APVALKOTĀS TABLETES 20 MG)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletes

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletes

rivaroxabanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

Pacienta brīdinājuma kartīte

Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Accord 10 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Accord 15 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

Rivaroxaban Accord 20 mg (atzīmējiet lodziņu, lai atzīmētu paredzēto devu)

- Vienmēr nēsājat šo kartīti līdzi.
- Uzrādiet šo kartīti vienmēr, apmeklējot ārstu vai zobārstu

Es lietoju antikoagulantu Rivaroxaban Accord (rivaroksabans).

Vārds, uzvārds:

Adrese:

Dzimšanas datums:

Svars:

Citas zāles/slimības:

Ārkārtas situācijā lūdz pazinot:

Ārsta vārds:

Ārsta tālrunis:

Ārsta zīmogs:

Lūdz ziņot arī:

Vārds, uzvārds:

Tālrunis:

Radniecības pakāpe:

Informācija veselības aprūpes speciālistam

— INR nav piemērots Rivaroxaban Accord antikoagulācijas aktivitātes noteikšanai un tāpēc to nevar izmantot šim mērķim.

Kas būtu jāzina par Rivaroxaban Accord?

- ♦ Rivaroxaban Accord šķidrina asinis, un tas novērš bīstamu asins recekļu (trombu) veidošanos.
- ♦ Rivaroxaban Accord jālieto tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts. Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību pret asins recekļu veidošanos, **nekad neizlaidiet devu.**
- ♦ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rivaroxaban Accord lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu, jo var palielināties asins recekļu veidošanās risks.
- ♦ Pirms Rivaroxaban Accord lietošanas pastāstiet savam veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras šobrīd lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu sākt lietot.
- ♦ Pastāstiet savam veselības aprūpes speciālistam, ka lietojat Rivaroxaban Accord pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras.

Kad jālūdz padoms veselības aprūpes speciālistam?

Lietojot asins šķidrinātāju, piemēram, Rivaroxaban Accord, svarīgi ir zināt iespējamās blakusparādības. Asiņošana ir visbiežākā blakusparādība. Nesāciet Rivaroxaban Accord lietošanu, ja Jūs zināt, ka Jums ir asiņošanas risks, vispirms nepārrunājot to ar savu 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 biežumiem līdzīgas masas atvēršana

Kā jālieto Rivaroxaban Accord?

_ Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību, Rivaroxaban Accord

- 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 Accord 2,5 mg apvalkotās tabletes
rivaroxabanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Rivaroxaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam tās lieto

Jums nozīmēts Rivaroxaban Accord, jo

- Jums ir diagnosticēts akūts koronārs sindroms (stāvokļu grupa, kas ietver sirdslēkmi un nestabilo stenokardiju, dažādu veidu sāpes krūtīs) un ir paaugstinājušies noteikti sirds rādītāji asins analīzēs.

Rivaroxaban Accord pieaugušajiem samazina atkārtotas sirdslēkmes risku un risku nomirt no sirds vai asinsvadu slimības.

Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Accord. Ārsts Jums nozīmēs arī :

- acetilsalicilskābi vai arī
- acetilsalicilskābi un klopidoģrelu vai tiklopidīnu.

vai

- Jums ir diagnosticēts augsts asins recekļa veidošanās risks koronāro artēriju slimības vai perifēro artēriju slimības, kas izraisa simptomus, dēļ.
Rivaroxaban Accord samazina asins recekļu veidošanās (aterotrombotisku notikumu) risku pieaugušajiem.
Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Accord. Ārsts Jums nozīmēs arī acetilsalicilskābi.
- Dažos gadījumos, ja Rivaroxaban Accord saņemāt pēc procedūras, kas veikta, lai atvērtu sašaurinātu vai slēgtu kājas artēriju un atjaunotu asins plūsmu, ārsts var izrakstīt arī klopidoģrelu, lai Jūs to īslaicīgi lietotu papildus acetilsalicilskābei.

Rivaroxaban Accord satur aktīvo vielu rivaroksabanu un pieder zāļu grupai, ko sauc par antirombotiskiem līdzekļiem. Tā darbība ir saistīta ar asinsreces faktora (Xa faktora) bloķēšanu, tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Accord lietošanas

Nelietojiet Rivaroxaban Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja kādā no iekšējiem orgāniem Jums ir slimība, 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 nosprostošanās, 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 Accord un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivaroxaban Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Rivaroxaban Accord nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas samazina asins recēšanu, tādām kā prasugrelu vai tikagreloru, izņemot acetilsalicilskābi un klopidoogrelu/tiklopidīnu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Accord, 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 Accord”),
 - asiņošanas traucējumi,
 - ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
 - ja Jums ir kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atvīļņa slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā) vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,
 - acu mugurējās daļas 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 (imūnās sistēmas traucējums, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja Jums nepieciešama operācija:

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.

Ja Jūsu operācija ietver katetra ievietošanu vai injekciju muguras smadzenēs (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,
- nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai Jums ir problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Accord nav ieteicams lietošanai pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Rivaroxaban Accord

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 antivīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
- citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidoģreļs vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols, prasugreļs un tikagrelors (skatīt sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)),
- pretiekaisuma un pret sāpju 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 Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var pastiprināties Rivaroxaban Accord iedarbība. Jūsu 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, antibiotiku.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var samazināties Rivaroxaban Accord efektivitāte. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Accord un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Accord, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Accord 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 Accord var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, kā arī neizmantojiet nekādus instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

Rivaroxaban Accord 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 Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir viena 2,5 mg tablete divas reizes dienā. Lietojiet Rivaroxaban Accord 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 savu ārstu par citiem Rivaroxaban Accord 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 Accord tableti arī caur kuņģa zondi.

Jūs nelietosiet tikai Rivaroxaban Accord.

Ārsts Jums nozīmēs arī acetilsalicilskābi. Ja Rivaroxaban Accord saņemsiet pēc akūta koronārā sindroma, ārsts var Jums nozīmēt arī tiklopidīnu.

Ja Rivaroxaban Accord saņemat pēc procedūras, kas veikta, lai atvērtu sašaurinātu vai slēgtu kājas artēriju un atjaunotu asins plūsmu, ārsts var izrakstīt arī klopidoģrelu, 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 plus vai nu 75 mg klopidoģrela dienas devu vai standarta tiklopidīna dienas devu).

Kad lietot Rivaroxaban Accord

Ārstēšana ar Rivaroxaban Accord pēc akūta koronārā sindroma jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc akūta koronārā 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 Accord lietošanu, ja Jums ir diagnosticēta koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju slimība.

Jūsu ārsts nolems, cik ilgi terapija ir jāturpina.

Ja esat lietojis Rivaroxaban Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu. Pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

Ja esat aizmīrsis lietot Rivaroxaban Accord

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Ja izlaista deva, lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Rivaroxaban Accord

Lietojiet Rivaroxaban Accord regulāri un tik ilgi, cik ilgi ārsts ir nozīmējis.

Nepārtrauciet Rivaroxaban Accord lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu. Ja pārtrauksiet lietot šīs zāles, var palielināties atkārtotas sirdslēkmes vai insulta risks, vai arī risks nomirt no sirds vai asinsvadu slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Accord 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.

Jūsu 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/toksiskā epidermas nekrolīze).
- zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asins sastāvā un sistēmisku slimību (DRESS sindromu).
- 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 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 vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un masīva 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 šķidruma 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, aizcietējumi, caureja,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),
- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis, ģībšana,
- 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, plātnīšu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaits),
- 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,
- ģībšana,
- 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),
- lokāla tūska,
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī, kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs kājas artērijā (pseidoaneirisma).

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- eozinofilu uzkrāšanās, balto granulocītu asins šūnu veids, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofila pneimonija).

Nav zināms (sastopamības 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),
- kāju un roku muskuļu nospiešana 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 Accord

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.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 4 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivaroxaban Accord satur

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 2,5 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Rivaroxaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Rivaroxaban Accord 2,5 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā ar iespaidumu “IL4” vienā pusē un „2,5” un gludu otru pusi.

Rivaroxaban Accord apvalkotās tabletes ir iepakotas caurspīdīgos PVH/alumīnija folijas blisteros un pieejamas:

- blisteros ar 28, 56, 98, 100, 168 vai 196 tabletēm, vai
- perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm.

Rivaroxaban Accord apvalkotās tabletes ir pieejamas arī ABPE pudelēs, kas satur 30, 90 vai 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

Ražotāji

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spānija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Rivaroxaban Accord 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, vaicāiet 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Rivaroxaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam tās lieto

Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord lietošanas

Nelietojiet Rivaroxaban Accord 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 stāvoklis vai kāda no iekšējo orgānu slimībām, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram: kuņģa čūla, trauma vai asiņošana galvas smadzenēs, nesen pārciesta operācija smadzenēs vai acīs),
- 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 Accord** un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivaroxaban Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Accord, 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 Accord”),
- asiņošanas traucējumi,
- ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
- ja Jums ir kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atvēršanas slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā) vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,
- acu mugurējās daļas 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 ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.
- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnās sistēmas traucējums, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu,

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja Jums nepieciešama operācija

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord 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 Accord 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, jo tādā gadījumā nepieciešama steidzama ārstēšana.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Accord nav ieteicams lietošanai pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Rivaroxaban Accord

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 antivīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
 - citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidoģrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols),
 - pretiekaisuma un pretspāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe),
 - dronedaronu, zāles, ko lieto sirds darbības 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 Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var pastiprināties Rivaroxaban Accord iedarbība. Jūsu 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, antibiotiku.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var samazināties Rivaroxaban Accord efektivitāte. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Accord un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Accord, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jūs varētu palikt stāvoklī, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 neapkalpoiet mehānismus.

Rivaroxaban Accord 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 Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa protezēšanas operācijas Ieteicamā deva ir viena tablete Rivaroxaban Accord 10 mg vienu 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 Accord 10 mg vienu reizi dienā.

Norijiet tableti, ieteicams uzdzert ūdeni.

Rivaroxaban Accord var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar savu ārstu par citiem Rivaroxaban Accord 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 Accord tableti arī caur kuņģa zondi.

Kad lietot Rivaroxaban Accord

Lietojiet tableti katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Jūsu 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 Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu. Pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Accord

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 Accord

Nepārtrauciet Rivaroxaban Accord lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Rivaroxaban Accord 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, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Accord 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.

Jūsu 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/toksiskā epidermas nekrolīze).
- zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asinīs un sistēmisku slimību (DRESS sindromu). Šī blakusparādība sastopama 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 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 vai zarnu asiņošana, uroģenitālās sistēmas asiņošana (tai skaitā asins piejaukums urīnam un masīva 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 šķidruma 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, aizcietējumi, caureja,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),
- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis,
- izsītumi, 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, plātnīšu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaits),
- 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,
- ģībšana,
- 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*),
- lokāla tūska,
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirkšnī, kas var būt sirds katetrizācijas komplikācija, kad tiek ievietots katetrs kājas artērijā (pseidoaneirisma).

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- eozinofilu uzkrāšanās, balto granulocītu asins šūnu veids, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofila pneimonija).

Nav zināms (sastopamības 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),
- kāju un roku muskuļu nospiešana 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 Accord

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.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 4 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivaroxaban Accord satur

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 10 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)

Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivaroxaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Rivaroxaban Accord 10 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sārtas līdz sārtas krāsas, apaļas, abpusēji izliktas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL1” vienā pusē un gludu otru pusi.

Rivaroxaban Accord apvalkotās tabletes ir iepakotas caurspīdīgos PVH/alumīnija folijas blisteros un pieejamas:

- blisteros ar 5, 10, 14, 28, 30, 98 vai 100 tabletēm, vai
- perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm.

Rivaroxaban Accord apvalkotās tabletes ir pieejamas arī ABPE pudelēs, kas satur 30, 90 vai 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

Ražotāji

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poland

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spain

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Netherland

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rivaroxaban Accord 15 mg apvalkotās tabletes

Rivaroxaban Accord 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, vaicāiet 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Rivaroxaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam to lieto

Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord lietošanas

Nelietojiet Rivaroxaban Accord šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja kādā no iepriekšējiem orgāniem Jums ir 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 Accord un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivaroxaban Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Accord, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kas var būt tādos gadījumos, kā, piemēram:
 - smaga nieru slimība pieaugušajiem un mērena 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 Accord”),
 - asins recešanos traucējumi,
 - ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
 - ja Jums ir kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atvēršanas slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā) vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,
 - acs mugurējās daļas 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 ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām,
- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnās sistēmas traucējums, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja Jums nepieciešama operācija

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.
- Ja Jūsu operācija ietver katetra ievietošanu vai injekciju muguras smadzenēs (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):
 - ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,
 - nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai Jums ir problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Accord **nav ieteicams lietot bērniem ar ķermeņa masu līdz 30 kg**. Nav pietiekami daudz informācijas par Rivaroxaban Accord lietošanu bērniem un pusaudžiem indikācijām, kas paredzētas pieaugušajiem.

Citas zāles un Rivaroxaban Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, 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 antivīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
 - citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidoģrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns vai acenokoumarols),
 - 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 Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var pastiprināties Rivaroxaban Accord iedarbība. Jūsu 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, antibiotiku.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var samazināties Rivaroxaban Accord efektivitāte. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Accord un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Accord, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Accord lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies Rivaroxaban Accord lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rivaroxaban Accord 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 neapkalpoiet mehānismus.

Rivaroxaban Accord 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 Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jālieto Rivaroxaban Accord kopā ar ēdienu.

Norijiet tableti(-es), ieteicams uzdzerot ūdeni.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar savu ārstu par citiem Rivaroxaban Accord 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 Accord tableti arī caur kuņģa zondi.

Cik daudz lietot

- Pieaugušie

- Lai aizkavētu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) un citos organisma asinsvados
Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Accord 20 mg tablete reizi dienā.
Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, devu var samazināt līdz vienai Rivaroxaban Accord 15 mg tabletei reizi dienā.
- Ja Jums ir jāveic procedūra, lai ārstētu aizsprostotus sirds asinsvadus (saukta par perkutānu koronāro intervenci – PKI ar stenta ievietošanu), nav daudz pierādījumu devas samazināšanai līdz vienai Rivaroxaban Accord 15 mg tabletei vienu reizi dienā (vai vienai Rivaroxaban Accord 10 mg tabletei vienu reizi dienā gadījumā, ja Jūsu nierēs nestrādā labi), lietojot to papildus antitrombotiskām zālēm, piemēram, klopidoģrelam.
- Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos
Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Accord 15 mg tablete divas reizes dienā pirmās 3 nedēļas. Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Accord 20 mg tablete reizi dienā.
Pēc vismaz 6 mēnešu asins recekļu terapijas ārsts var izlemt turpināt ārstēšanu vai nu ar vienu 10 mg tableti vienu reizi dienā vai vienu 20 mg tableti vienu reizi dienā.
Ja Jums ir nieru darbības traucējumi un Jūs lietojiet vienu tableti Rivaroxaban Accord 20 mg vienu reizi dienā, ārsts var izlemt samazināt terapijas devu pēc 3 nedēļām uz vienu Rivaroxaban Accord 15 mg tableti vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir augstāks par asins recekļa veidošanās risku.

- Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Accord 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 Accord 15 mg** tablete vienu reizi dienā.

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar **ķermeņa masu 50 kg un vairāk** ir viena **Rivaroxaban Accord 20 mg** tablete vienu reizi dienā.

Lietojiet katru Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord 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 rivaroksaban granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas pieejams tirgū.

Bērniem un pusaudžiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, jālieto rivaroksaban granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Ja iekšķīgi lietojama suspensija nav pieejama, Rivaroxaban Accord 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 tableti caur kuņģa zondi.

Ja izspļaujat devu vai sākas vemšana,

- lietojiet jaunu devu, ja Rivaroxaban Accord tablete lietota mazāk nekā pirms 30 minūtēm.
- nelietojiet jaunu devu, ja Rivaroxaban Accord tablete lietota vairāk nekā pirms 30 minūtēm. Šādā gadījumā lietojiet nākamo Rivaroxaban Accord devu kā parasti.

Konsultējieties ar ārstu, ja atkārtoti bijusi devas izspļaušana vai vemšana pēc Rivaroxaban Accord lietošanas.

Kad lietot Rivaroxaban Accord

Lietojiet tableti(-es) katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tableti(-es) katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

Lai novērstu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insults) vai citos asinsvados Jūsu organismā. Ja ir nepieciešams atjaunot normālu sirdsdarbības ritmu, izmantojot procedūru, ko sauc par kardioversiju, lietojiet Rivaroxaban Accord tādos laikos, kā ārsts Jums norādījis.

Ja esat lietojis Rivaroxaban Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu. Pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Accord

- Pieaugušie, bērni un pusaudži:
- Ja Jūs lietojat vienu 20 mg tableti vai vienu 15 mg tableti vienu reizi dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Vienā dienā nelietojiet vairāk nekā vienu tableti, lai aizstātu aizmirsto devu. Nākamā tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot vienu tableti vienu 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 vienā dienā lietotā kopējā deva būtu divas tabletes (30 mg). Nākamajā dienā Jums jāturpina lietot vienu 15 mg tableti divas reizes dienā.

Ja Jūs pārtraucat lietot Rivaroxaban Accord

Nepārtrauciet Rivaroxaban Accord lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Rivaroxaban Accord ārstē un aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Accord var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Masīva asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoku). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat sev vai savam bērnam 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.

Jūsu 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/toksiskā epidermas nekrolīze).
- zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, hematoloģiskas izmaiņas un sistēmisku slimību (DRESS sindromu). Šī blakusparādība sastopama ļoti reti (līdz 1 no 10 000).

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 šūnu 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 audu asiņošana,
- asiņošana pēc operācijas,
- asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskas brūces,
- ekstremitāšu pietūkums,
- sāpes ekstremitātēs,
- nieru darbības traucējumi (var redzēt ārsta veiktajās analīzēs),
- drudzis,
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi, caureja,
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai ģībšana pieceļoties),
- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nespēks), galvassāpes, reibonis, ģībšana,
- izsitumi, ādas 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, plātnīšu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaits),
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,
- aknu darbības traucējumi (var redzēt 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),
- lokalizēta tūska,
- ādas un acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte),

- asins uzkrāšanās (hematoma) cirksnī kā komplikācija sirds manipulācijai, kad kājas ārtērijā tiek ievadīts katetrs (pseidoaneirisma).

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- eozinofilu uzkrāšanās, balto granulocītu asins šūnu veids, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofila pneimonija).

Nav zināms (sastopamības 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 Rivaroxaban Accord, bija līdzīgas blakusparādībām, kas novērotas pieaugušajiem, un tās galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Bērniem un pusaudžiem blakusparādības, par kurām ziņots salīdzinoši biežāk:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes,
- drudzis,
- deguna asiņošana,
- vemšana.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināta 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 Accord

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.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 4 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivaroxaban Accord satur

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur 15 mg vai 20 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)
Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivaroxaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Rivaroxaban Accord 15 mg: sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, aptuveni 5,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL” vienā pusē un “2” otrā pusē.

Rivaroxaban Accord 15 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas caurspīdīgos PVH/alumīnija folijas blisteros un pieejamas:

- blisteros ar 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm, vai
- perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm.

Rivaroxaban Accord 15 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas arī ABPE pudelēs, kas satur 30, 90 vai 500 tabletes.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tumši sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu “IL3” vienā pusē un gludu otru pusi.

Rivaroxaban Accord 20 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas caurspīdīgos PVH/alumīnija folijas blisteros un pieejamas:

- blisteros ar 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 vai 100 tabletēm, vai
- perforētos dozējamu vienību blisteros ar 10 x 1 vai 100 x 1 tabletēm

Rivaroxaban Accord 20 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas arī ABPE pudelēs, kas satur 30, 90 vai 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

Ražotāji

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spānija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rivaroxaban Accord 15 mg apvalkotās tabletes

Rivaroxaban Accord 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, vaicāiet 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rivaroxaban Accord lietošanas
3. Kā lietot Rivaroxaban Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Accord un kādam nolūkam to lieto

Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord lietošanas

Nelietojiet Rivaroxaban Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabanu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir izteikta asiņošana,
- ja kādā no iekšējiem orgāniem Jums ir slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, neseno 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 Accord un izstāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivaroxaban Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Accord, 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 Accord”),
 - asins recešanas traucējumi,
 - ļoti augsts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm,
 - ja Jums ir kuņģa vai zarnu slimība, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums, barības vada iekaisums, piemēram, ko izraisījusi gastroezofageāla atvēršanas slimība (slimība, kad kuņģa skābe nokļūst atpakaļ barības vadā) vai audzēji kuņģī vai zarnās, vai ģenitālajā traktā, vai urīnceļos,
 - acs mugurējās daļas 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 ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens nav stabils vai tiek plānota cita terapija vai ķirurģiska operācija asins recekļa izņemšanai no plaušām.- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnās sistēmas traucējums, kas izraisa paaugstinātu asins recekļu rašanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu,

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.
Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar šīm zālēm un vai nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja Jums nepieciešama operācija

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts.
- Ja Jūsu operācija ietver katetra ievietošanu vai injekciju muguras smadzenēs (piemēram, epidurālai vai spinālai anestēzijai vai sāpju mazināšanai):
 - ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Accord pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas precīzi tajā laikā, kad ārsts Jums ir norādījis,
 - nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja sajūtiet nejutīgumu vai vājumu savās kājās vai Jums ir problēmas ar zarnām vai urīnpūsli pēc anestēzijas beigām, jo šādā gadījumā ir nepieciešama neatliekama palīdzība.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Accord 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 Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, 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 antivīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
 - citas zāles, kas samazina asins recēšanu (piemēram, enoksaparīns, klopidoģreļs vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns vai acenokoumarols),
 - 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 Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var pastiprināties Rivaroxaban Accord iedarbība. Jūsu 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, antibiotiku.

Pastāstiet ārstam pirms Rivaroxaban Accord lietošanas, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, jo var samazināties Rivaroxaban Accord efektivitāte. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar Rivaroxaban Accord un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Accord, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja ir iespēja, ka Jums varētu iestāties grūtniecība, izmantojiet efektīvu kontracepciju Rivaroxaban Accord lietošanas laikā. Ja grūtniecība iestājusies Rivaroxaban Accord lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, kurš izlems, kāda ārstēšana Jums nepieciešama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rivaroxaban Accord var izraisīt reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jūs novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet jebkādas instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

Rivaroxaban Accord 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 nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Rivaroxaban Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jālieto Rivaroxaban Accord kopā ar ēdienu.
Norijiet tableti(-es), ieteicams uzdzerot ūdeni.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar savu ārstu par citiem Rivaroxaban Accord 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 Accord tableti caur kuņģa zondi.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Accord 15 mg tablete divas reizes dienā pirmās 3 nedēļas.

Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Accord 20 mg tablete reizi dienā.

Šis Rivaroxaban Accord 15 mg un 20 mg terapijas uzsākšanas iepakojums paredzēts tikai pirmajām četrām ārstēšanas nedēļām.

Pēc šī iepakojuma izlietošanas, ārstēšana jāturpina ar Rivaroxaban Accord 20 mg vienu reizi dienā, kā Jūsu ārsts Jums teicis.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izlemt samazināt terapijas devu pēc 3 nedēļām uz vienu Rivaroxaban Accord 15 mg tableti vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir augstāks par asins recekļa veidošanās risku.

Kad lietot Rivaroxaban Accord

Lietojiet tableti(-es) katru dienu, līdz ārsts liks Jums pārtraukt.

Mēģiniet lietot tableti(-es) katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai labāk atcerētos.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

Ja esat lietojis Rivaroxaban Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja lietojāt pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu. Pārāk daudz Rivaroxaban Accord tablešu lietošana paaugstina asiņošanas risku.

Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Accord

- Ja Jūs lietojat vienu 15 mg tableti divas reizes dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to tiklīdz atceraties. Nelietojiet vairāk kā divas 15 mg tabletes vienā dienā. Ja Jūs esat aizmirsis lietot devu, Jūs varat lietot divas 15 mg tabletes vienā reizē, lai vienā dienā lietotā kopējā deva būtu divas tabletes (30 mg). Nākamajā dienā jāturpina lietot vienu 15 mg tableti divas reizes dienā.
- Ja Jūs lietojat vienu 20 mg tableti vienu reizi dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Vienā dienā nelietojiet vairāk nekā vienu tableti, lai aizstātu aizmirsto devu. Nākamo tableti lietojiet nākamajā dienā un turpiniet lietot vienu tableti reizi dienā kā parasti.

Ja Jūs pārtraucat lietot Rivaroxaban Accord

Nepārtrauciet Rivaroxaban Accord lietošanu bez apspriešanās ar savu ārstu, jo Rivaroxaban Accord ārstē un aizsargā pret nopietnu komplikāciju veidošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Accord 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.

Jūsu 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/toksiskā epidermas nekrolīze).
- zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, izmaiņas asinīs un sistēmisku slimību (DRESS sindromu). Šī blakusparādība sastopama 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 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 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 audu asiņošana,
- asiņošana pēc operācijas,
- asins vai šķidruma izdalīšanās no ķirurģiskas brūces,
- ekstremitāšu pietūkums,
- sāpes ekstremitātēs,
- nieru darbības traucējumi (var redzēt ārsta veiktajās analīzēs),
- drudzis,
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi, 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, plātīšu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaits),
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā alerģiskas ādas reakcijas,
- aknu darbības traucējumi (var redzēt 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 no 1000 cilvēkiem)

- muskuļu asiņošana,
- 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 no 10 000 cilvēkiem):

- eozinofilu uzkrāšanās, balto granulocītu asins šūnu veids, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofila pneimonija).

Nav zināms (sastopamības 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 pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Accord

Uzglabāt šī zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra futrāļa pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sasmalcinātas tabletes

Sasmalcinātas tabletes saglabā stabilitāti ūdenī vai ābolu biezenī līdz 4 stundām

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivaroxaban Accord satur

- Aktīvā viela ir rivaroksabans. Katra tablete satur attiecīgi 15 mg vai 20 mg rivaroksabana.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Makrogols 4000 (E1521)

Hipromeloze 2910 (nominālā viskozitāte 5,1 mPa.S) (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Rivaroxaban Accord ārējais izskats un iepakojums

Rivaroxaban Accord 15 mg: sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 5,00 mm diametrā, ar iespaidumu "IL" vienā pusē un "2" otrā pusē.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tumši sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 6,00 mm diametrā, ar iespaidumu "IL3" vienā pusē un gludu otru pusi.

Terapijas uzsākšanas iepakojums pirmajām 4 nedēļām: katrs 49 apvalkoto tablešu iepakojums pirmajām 4 nedēļām satur:
42 rivaroksabana 15 mg apvalkotās tabletes un 7 rivaroksabana 20 mg apvalkotās tabletes maciņā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spānija

Ražotāji

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spānija

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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